NARKOSEAUFRECHTERHALTUNG MIT DIPRIVAN - ERARBEITUNG EINES GEEIGNETEN APPLIKATIONSSCHEMAS

ALEXANDER ELBERTZHAGEN

1984

Diss.
München

AUS DER ANÄSTHESIOLOGISCHEN ABTEILUNG
(Leiter: Prof. Dr. A. Doenicke)
DER CHIRURGISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
(Direktor: Prof. Dr. Schweiberer)

NARKOSEAUFRECHTERHALTUNG MIT DIPRIVAN - ERARBEITUNG EINES GEEIGNETEN APPLIKATIONSSCHEMAS

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Alexander Elbertzhagen

aus München

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Doenicke
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Schweiberer
Dekan:	Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 18.12.1984

gewidmet

meinen Eltern und meiner Frau

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Material	2
1. Pharmaka	2
a) Diprivan	2
b) Lachgas	5
2. Probandenauswahl	7
a) Ethik	7
b) Auswahlkriterien	7
3. Versuchsanordnung	10
a) Methode	10
b) Dokumentation und Auswertung	11
c) Bestimmungsmethoden und verwendete Geräte	15
d) Versuchsaufbau	17
e) Versuchsablauf	18
III. Ergebnisse	21
Proband Nr.1	21
Proband Nr.2	24
Proband Nr.3	26
Proband Nr.4	29
Proband Nr.5	32
Proband Nr.6	36
IV. Diskussion	38
1. Narkosezwischenfall (Proband Nr.5)	38
2. EEG	40
3. Kreislauf	45

Seite

4. Laborparameter 45
5. Atmung 46
6. Verträglichkeit und Befindlichkeit 46

V. Zusammenfassung 47

VI. Literaturverzeichnis 49

Anhang

I. Einleitung

" ICI 35 868 (= Diprivan) is a promising anaesthetic agent ", sagte T.H. Savege auf dem World Congress of Anaesthesia in Hamburg 1980 (30). Er und andere (4, 18, 19 24) hatten die hypnotische Potenz von Diprivan bestätigt.
In einer Dosisfindungsstudie am Institut für experimentelle Anästhesie der Ludwig Maximilians Universität in München (11) wurde eine zur Narkoseeinleitung geeignete Dosierung für Diprivan ermittelt.

Mit dieser Studie soll nun die Verwendbarkeit von Diprivan zur Narkoseaufrechterhaltung untersucht werden. Vor der Durchführung einer standardisierten Studie sollte ein praktikables Applikationsschema zur Narkoseaufrechterhaltung mit Diprivan ermittelt werden.
Somit ergibt sich für die vorliegende Studie folgende Fragestellung:

1. Kann man mit Diprivan alleine eine Intubationsnarkose über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten?
2. Bedarf es einer zusätzlichen Medikation (z.B. Lachgasinsufflation) zur Aufrechterhaltung der Narkose?

Das Vigilosomnogramm soll als eine Grundlage zur Beantwortung dieser Fragen dienen.

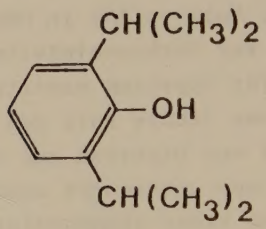
3. Wie sieht für Diprivan ein geeignetes Applikationsschema aus?

II. Material

1. Pharmaka

a) Diprivan

Diprivan (ICI 35, 868) ist ein Phenolderivat mit der chemischen Formel



2,6 Diisopropylphenol

Es ist ein kurz wirksames i.v.-Hypnotikum. Die Substanz ist farblos und wasserunlöslich.
Tierversuche (1, 16, 18, 19) haben gezeigt, daß das pharmakokinetische Verhalten von Diprivan dem des Althesin und des Etomidate ähnlich ist. Untersuchungen am Menschen ergaben, daß Diprivan zu 80% in der Leber metabolisiert und nach Konjugation mit einer Eliminationshalbwertszeit von 70 Minuten über die Niere ausgeschieden wird. 10% werden nicht metabolisiert. Mit den Faeces erfolgt keine Ausscheidung. Die chemische Struktur des Metaboliten wird als "single metabolite" beschrieben (19).

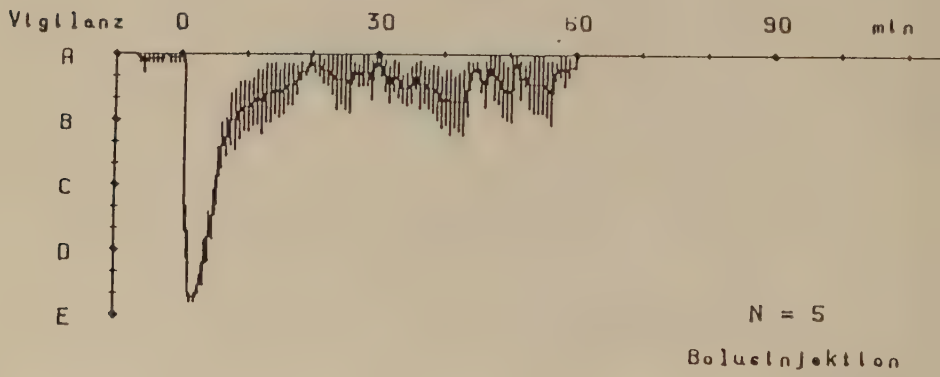
Kinetische Untersuchungen haben gezeigt, daß die Serumkonzentration in wenigen Minuten auf 0.5 ug/ml abfällt und die erste Verteilungsphase mit ca. 2.5 Minuten kurz ist (2).
Bei dem verwendeten Diprivan handelt es sich um eine 1%ige Lösung in 16% Cremophor EL.
Kay und Rolly (19) haben bei Mäusen eine hypnotische Potenz des Diprivan beschrieben, welche dem des Methohexitons ähnlich ist. Der therapeutische Index liegt bei 3.4, ähnlich dem des Thiopentans; der Tod tritt durch Kreislauf- und Atemdepression ein.

In mehreren Studien am Menschen (4, 8, 9, 28) konnte die starke hypnotische Potenz des Diprivan nachgewiesen werden.

Bei intravenöser Applikation von 2.0 mg/kg KM über 15 Sekunden tritt die Wirkung mit einer Latenz von etwa 25 Sekunden sehr rasch ein. Die maximale Schlaftiefe wird nach etwa 2 Minuten erreicht (11).
Siehe Abbildung 1

Abbildung 1:

Dosiswirkung nach Diprivan
Bolusinjektion von 2.0 mg/kg KM über 15 Sekunden.
Die Standardabweichung im Bereich der maximalen Schlaftiefe ist gering, kurze Latenzzeit



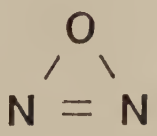
Der schnellen Umverteilung der Substanz entsprechend (2) erwachen die Probanden nach ca. 5 Minuten, ohne daß ein "hang-over" beobachtet werden konnte.
Als Nebenwirkungen wurden beschrieben (8):

- Bei Injektion erhebliche Schmerzen im Bereich des Verlaufs der benutzten Unterarmvene; keine Erhöhung der postnarkotischen Thrombophlebitisrate.
- Leichter Anstieg der Herzfrequenz
- Leichter Abfall des systolischen Blutdrucks
- Myoklonien
- Abfall des Atemzugvolumens bei leichtem Anstieg der Atemfrequenz
- kurze Apnoen

Außerdem wurde auf eine fehlende bzw. ungenügende analgetische Wirkungskomponente hingewiesen.

b) Lachgas

Lachgas (Stickoxydul) ist ein farbloses, nicht explosibles, reaktionsträges Gas, unterstützt aber wie Sauerstoff Verbrennungsprozesse.



Stickoxydul

Lachgas hat eine sehr gute analgetische Wirksamkeit, jedoch nur geringe hypnotische Potenz. Es verstärkt die Wirkung von Barbituraten; in Verbindung mit anderen Hypnotika kann eine Narkosevertiefung erreicht werden.
Bedingt durch die geringe Löslichkeit in Blut (= 0.47) und den Geweben hat das Lachgas eine kurze An- und Abflutzeit (20 , 31). Dadurch kann es bei der Narkoseausleitung zu einer Diffusionshypoxie kommen (20).
Bei ausreichender Sauerstoffventilation ist Lachgas das am wenigsten toxische Inhalationsanästhetikum.
Myeloprive Nebenwirkungen treten erst nach länger dauernder Verabreichung auf. Reversible Hemmung der Granulo- und Erythrozytopoese wurde an Ratten beschrieben (16).

Lachgas ist heute das am häufigsten verwendete Inhalationsanästhetikum.

2. Probandenauswahl

a) Ethik

Das Arzneimittelgesetz in der Fassung von 1978 hat in den §§ 40 - 42 Richtlinien für die Durchführung von Versuchen am Menschen geschaffen, unter deren Berücksichtigung eine solche Untersuchung aus moralisch-ethischen Gesichtspunkten als vertretbar zu betrachten ist.

Im Speziellen kamen in der folgenden Studie zur Anwendung:

- freiwillige Teilnahme der Probanden
- schriftliche Einverständniserklärung der Versuchspersonen nach ausführlicher, detaillierter Aufklärung über etwaige Risiken durch den Versuchsleiter
- Anwendung sinnvoller Ausschlußkriterien für Probanden entsprechend dem Versuchsziel
- Versicherungsschutz der Versuchspersonen bei auftretenden Schäden

b) Auswahlkriterien

Es stellten sich sechs gesunde männliche Versuchspersonen im Alter von 22 bis 27 Jahren zur Verfügung.

Die Teilnahme am Versuch wurde von der Unbedenklichkeit folgender erhobener Befunde und Untersuchungen abhängig gemacht:

- Anamneseerhebung mit standardisiertem Fragebogen (siehe Anhang)
- körperliche Untersuchung
- Blutentnahme und Bestimmung der laborchemischen Routineparameter sowie eines Blutbildes
- Ableitung eines EEG und EKG vor Versuchsbeginn

Die Teilnahme am Versuch erfolgte auf freiwilliger Basis.

Die Probanden hatten zum Versuch nüchtern zu erscheinen, mit mindestens 7 Stunden vorhergehender Nachtruhe und ohne Alkoholgenuß am Vortag.

Siehe Tabelle 1

Tabelle 1

Proband Nr.	Name		Alter Jahre	Gewicht kg	N_2O +/-
1	C.G.		23	73	+
2	G.Z.		23	72	+
3	W.B.		22	72	-
4	M.D.		24	66	-
5	P.F.		27	65	-
6	P.B.		27	70	-
		MW	23.8	69.67	
		SA	1.92	3.49	

3. Versuchsanordnung

a) Methode

Ziel dieser Studie, die als offene Pilotstudie durchgeführt wurde, war die Erarbeitung eines geeigneten Applikationsschemas für Diprivan, das für die klinische Anwendung ausreichend tiefe Schlafstadien gewährleistet. Zu prüfen war, ob dies sowohl durch repetitive Bolusgaben als auch mit hohen Infusionsraten von Diprivan erreicht werden kann. Die visuelle on-line-EEG-Analyse erlaubte eine Steuerung der Schlaftiefe durch Anpassung der Diprivan-Applikationen.

Um größtmögliche Uniformität der Versuchsbedingungen für die Versuchspersonen zu erreichen, wurden die Narkosen unter standardisierten Verhältnissen im Labor durchgeführt.

Nach Erarbeitung eines geeigneten Infusionsmodells sollte dieses in einer zufallsverteilten, einfach blinden, randomisierten Hauptstudie zur Anwendung kommen (36).

b) Dokumentation und Auswertung

Zur Analyse pharmakodynamischer Vorgänge wurden eine Reihe von Biosignalen aufgenommen. Die erste Auswertung erfolgte visuell über Bildschirm und Kurvenanalyse. Für eine EDV-gerechte Auswertung wurden alle Signale auf Bandspeicher konserviert.
Folgende Parameter kamen zur Auswertung:

- ZNS

  polygraphe Registrierung der Hirnstromaktivität und Ermittlung des Vigilanzniveaus. Die visuelle EEG-Analyse erfolgte nach Kugler.
  Siehe Abbildung 2 und 3

Abbildung 2

Einteilung der Schlaf- und Narkosestadien

Verhalten	Kugler	EEG-Muster: Führendes Kennzeichen	EEG-Muster: Reaktion	Narkosestadien	EEG-Muster: Führendes Kennzeichen
Wachheit	A_0	Normvariante	Vis. Block. Reaktion (VBR)	Wachheit	Normvariante
Schläfrigkeit	A_1	α-Diffussion	VBR verringert		α-Abflachung
	A_2	α niedrig, spärlich langsam	VBR paradox		
				Induktion	
Einschlafen	B_0	niedrige ϑ	VBR fehlt		
	B_1	σ niedrig, ϑ mittelhoch	niedrige Vertex-W.		Gemischte rasche u. unterlg. langs. W.
	B_2	σ " "	hohe Vertex-W.		
Leichter Schlaf	C_0	hohe ϑ + σ, 30% d. Zeit	K-Komplexe	Leichte Narkose	niedrige, langs. Tätigk., v. niedrigen raschen W. überlg.
	C_1	hohe ϑ 50% d. Zeit			
	C_2	langs. ϑ, fast konst.			
Mittlerer Schlaf	D_0	δ bis 30% d. Zeit	breite K-Komplexe	Mittlere Narkose	mittelhohe bis hohe langsame Tätigkeit
	D_1	δ bis 50% d. Zeit			
	D_2	δ bis 80% d. Zeit	δ-Aktivitäten		
Tiefer Schlaf	E_0	δ kontinuierlich	keine	Tiefe Narkose	hohe langsame Tätigkeit
	E_1	δ sehr hoch			
	E_2	δ sehr langsam u. hoch			
	F	periodisch langsame Gruppen/flache Strecken	keine	Komatöses Narkosestad. (Toleranzgrenze)	period. langs. Gruppen/fl. Strecke
Rasche Augenbewegungen	B/REM	niedrig, rasch, A_1-B_2 mit Augenbeweg.	z. T. keine (B) z. T. Vertex-Wellen		

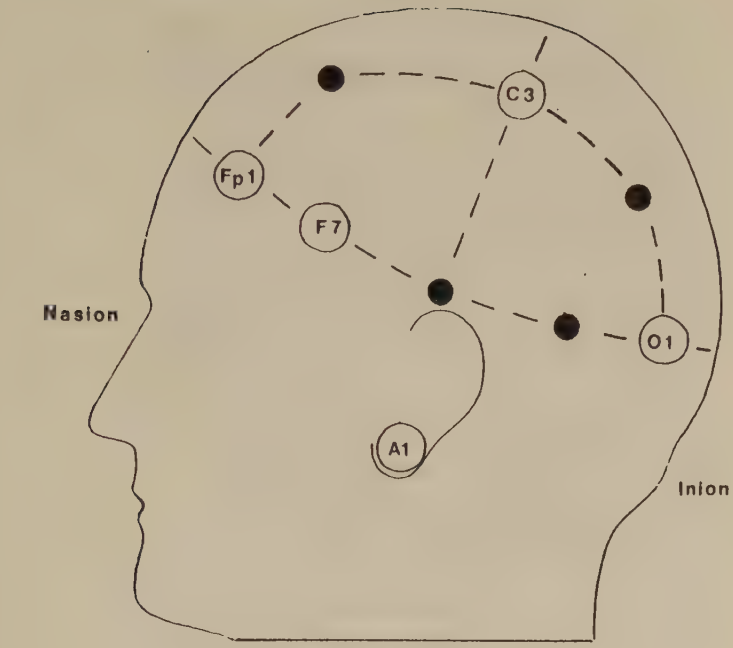
Abbildung 3

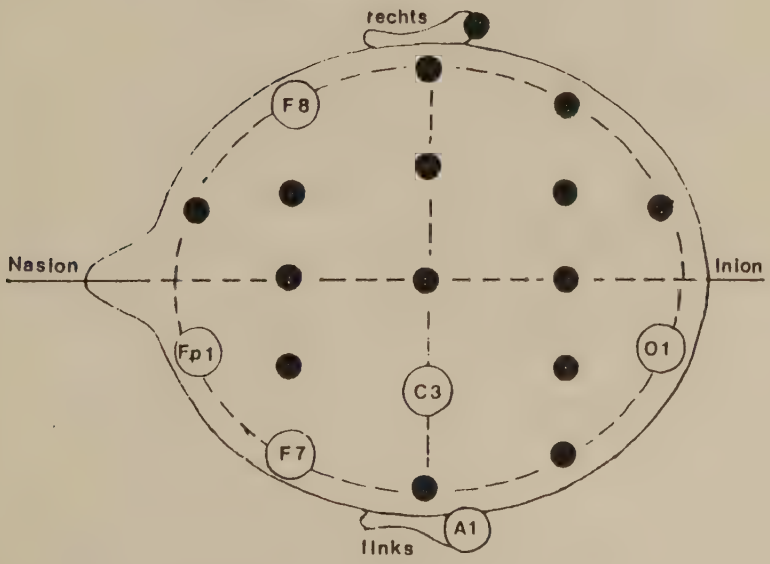
Lage der Ableitelektroden für das EEG

Ableitungen:

- frontal: Fp_1
- zentral: C_3
- okzipital: O_1
- Okulogramm: F_7, F_8
- Referenzelektrode: A_1

Abbildung 3


C3
Fp1
F7
Nasion
O1
A1
Inion


rechts
F8
Nasion
Inion
Fp1
O1
C3
F7
A1
links

- Psychometrische Bestimmung
  1. der Konzentrationsleistungsfähigkeit:
     - d2-Test (Zeichenmarkierung in Buchstabenreihen)
     - Chapuistest (Labyrinthtest)
     - track-tracer-Test (Nachfahrtest)
  2. der emotionalen Empfindung:
     - STAIG-X2 (Bestimmung der Grundangst)
     - EAS-S (Bestimmung der Situationsangst)
     - Bf-S und Bf-S' (Befindlichkeit)
     - freies Interview
  3. der vegetativen Befindlichkeit:
     - Fragebögen
     - ärztliche Beurteilung

- Atmung
  1. kontinuierliche pneumotachographische und gasspektrometrische Registrierung (unter Spontanatmung und während der maschinellen Beatmung)
  2. Berechnung von lungenmechanischen Parametern (z.B. Compliance, Resistance) aus dem Verlauf der in- und exspiratorischen Gasströmung und den zugehörigen Drucken
  3. Berechnung des Gasaustausches (Sauerstoffaufnahme, Kohlendioxidabgabe) aus der Atemgasströmung und der Atemgaskonzentrationen von O_2 und CO_2

- Kreislauf
  1. unblutige periodische Messung des systolischen und diastolischen Blutdrucks, des arteriellen Mitteldrucks und der Herzfrequenz (mit Dinamap nach dem Oszillationsprinzip)
  2. kontinuierliche EKG- und Pulswellenregistrierung sowie Bestimmung der peripheren Körpertemperatur

- Blutchemie
  1. klinische Routineuntersuchungen
     - hämatologische Parameter (Hb, Hk, Erys, Leucos)
     - Transaminasen (GGT, GOT, GPT)
     - Blutfette (Cholest., Triglyc.)
     - Blutglukosekonzentration
     - Elektrolyte (Na^+, K^+)
     - Kreatinin und Harnstoff-N
     - GEW und Eiweißelektrophorese
  2. Zusatzuntersuchungen Verlaufskontrolle der Immunglobuline (IgG, IgA, IgM) und der Katecholamine (Noradrenalin)

c) Bestimmungsmethoden und verwendete Geräte

EEG
- Sequenzer Lead Terminator 946 AS, Firma Beckman
- Papierschrieb durch Accutrace TM-EEG, dito Papiervorschub 15 mm/sec, Empfindlichkeit 10 uV/mm

Atmung/Beatmung
- Servoventilator 900 B, Firma Siemens-Elema

Atemgasanalyse
- CO_2-Analyzer 930, Firma Siemens-Elema

- Lung Mechanics Calculator 940, dito
- CO_2-/ O_2-Test, Firma Jäger

Kreislauf

Blutdruck/ Puls

- Dinamap 845, Firma Applied Medical Research, Meßmethode unblutig nach der Oszillationsmethode

EKG

- modifizierte Brustwandableitung, Empfindlichkeit 0.2 mV/mm
  Papierschrieb durch Accutrace TM, Firma Beckman

periphere Körpertemperatur

- Meßfühler, Firma Siemens

Blutparameter

- Hämatologie: Coulter-Counter, Modell S5
- GOT, GPT: optimierte Standartmethode der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie (Monotest)
- GGT: Methode nach Persijn/ van der Silk (Monotest)
- Triglyceride: Vollenzymatischer UV-Test
- Cholesterin: CHOD-PAP-Methode (enzymatischer Farbtest)
- Blutglucose: Glucoseoxidase-Methode
- K^+, Na^+: Flammenphotometrie
- Kreatinin: Jaffe-Methode mit Enteiweißung
- Hs-N: Spaltung mit Urease/ Berthold-Reaktion (enzymatischer Farbtest)
- GEW: Biuret-Methode
- Immunglobuline: Turbidimetrie-Methode
- Noradrenalin: Hochdruckflüssigkeitschromatographie durch elektrochemischen Detektor

Infusion
- Infusomat, Firma Braun-Melsungen
- Perfusor BM, dito

Bandspeicherung
- PCM-Magnetbandspeicher 8K60, Firma Johne & Reilhofer
- VR 3200, Firma Bell & Howell

d) Versuchsaufbau

Die Versuche fanden in der Zeit von November bis Dezember 1980 statt. Sie wurden in einem leicht abgedunkelten Raum bei Zimmertemperatur (ca. 21°C) durchgeführt und immer zur gleichen Tageszeit (morgens 9^h) begonnen. Während des Versuches herrschte im Versuchsraum eine ruhige Atmosphäre.
Um den Probanden ein entspanntes Liegen für die Dauer des Versuchs auf dem Rücken zu gewährleisten, wurden sie auf einer schaumgummigepolsterten Liege mit verstellbarem Nackenteil gelagert. Zum Schutz vor Auskühlung wurden sie mit Wolldecken zugedeckt.
Zur Injektion der Testsubstanz wurde am linken Unterarm eine Venenverweilkanüle (Abbocath, Kaliber 18G) gelegt, die über die gesamte Versuchsdauer mit einer 5%igen Glucoseinfusion (Infusionsgeschwindigkeit 500 ml/2^h) offengehalten wurde. Zur Blutentnahme diente eine gleichartige Venenverweilkanüle am rechten Handrücken.

e) Versuchsablauf

Am Tag vor der Narkose erfolgte die Probandenaufklärung, Blutabnahme, Anamneseerhebung mit körperlicher Untersuchung und psychometrischer Testung.
Am Versuchstag wurden erneut die psychometrischen Tests durchgeführt. Danach wurden die Meßfühler für die insgesamt 130 Minuten dauernde Monitoringphase angelegt. Das Kleben der hohlen EEG-Metallelektroden erfolgte nach Entfettung der vorgesehenen Hautstellen mit Kollodium 4% (Ableitpunkte siehe Abb.2). Die Übergangswiderstände der einzelnen Elektroden wurden mit Hilfe von " Hellige-Elektrodengel " auf Werte von unter 10 kOhm gebracht. Zur Ableitung des EKGs wurden selbstklebende Elektroden, zur Blutdruckmessung eine Blutdruckmanschette am rechten Oberarm und zur Messung der peripheren Körpertemperatur ein Temperaturmeßfühler am Mittelfinger der linken Hand befestigt. Die Messung der Atmungsparameter erfolgte nach Intubation direkt in den in das Beatmungssystem zwischengeschalteten Analysegeräten.
Vor Beginn des Monitoring wurden die Geräte geeicht, dann begann der 10-minütige Vorlauf der insgesamt 130-minütigen Monitoringphase. Eine Minute vor Narkosebeginn Applikation von 2.0 mg Pancuronium, dann (Zeitpunkt 0 Minuten) Einleitung der Narkose mit der Testsubstanz, Intubation nach Relaxation mit 100 mg Suxamethonium (Zeitpunkt +1 Minute).

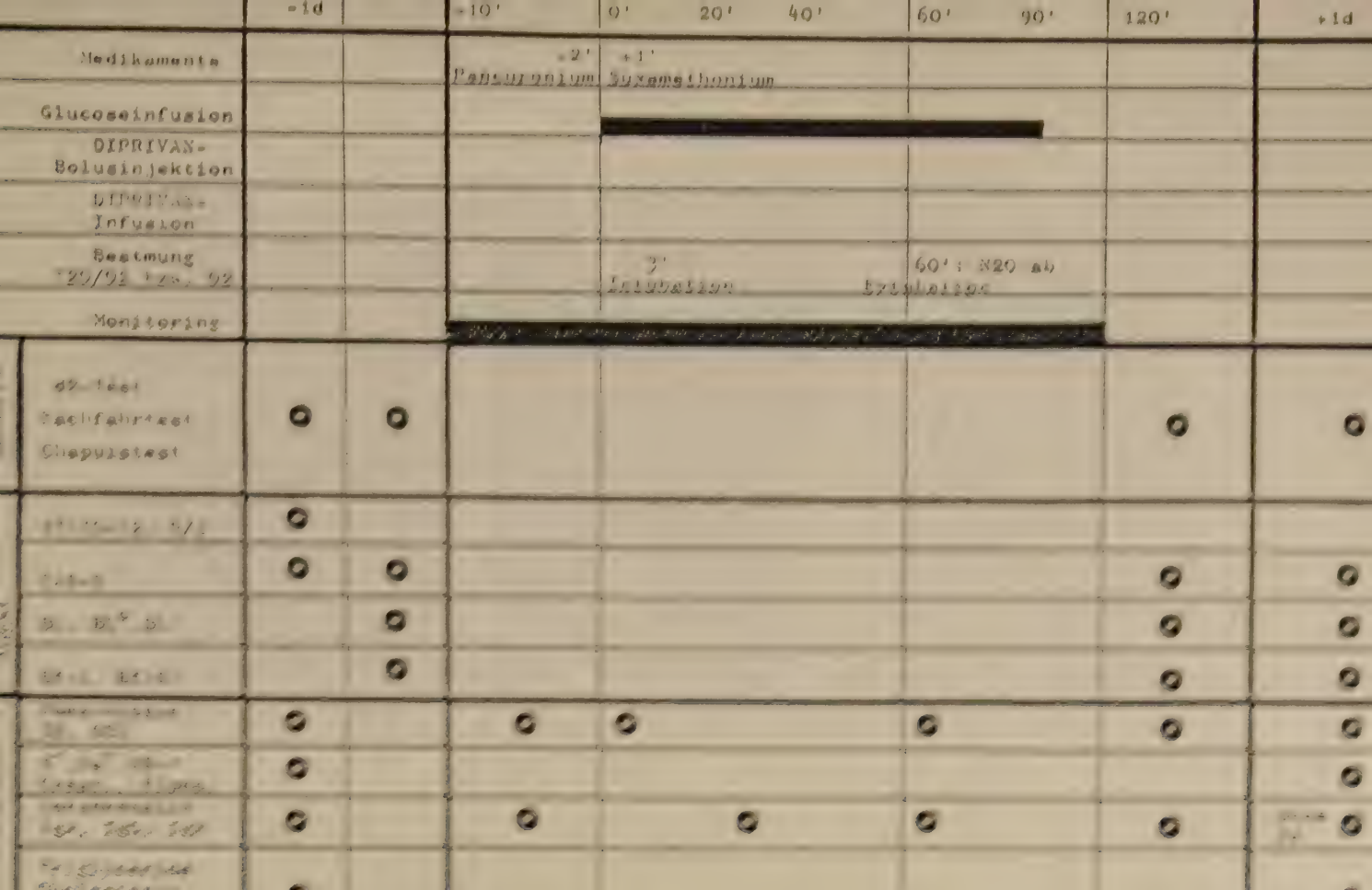
Es sollte eine Narkosedauer von 60 Minuten erreicht werden, anschließend war eine einstündige Überwachungsphase vorgesehen.

Blutentnahmen erfolgten nach Narkosebeginn, nach 20, 60 und 120 Minuten.
Am Versuchsende (60. Minute) Absetzen aller Pharmaka, anschließend Extubation.

Am Ende der Überwachungsphase erneutes Eichen der Geräte, Abnehmen aller Meßeinrichtungen, anschließend postnarkotische psychometrische Testung und freies Interview.
Nach Abschätzung des Befindens der Probanden durch den versuchsleiter wurden bei Unbedenklichkeit die Versuchspersonen nach Hause entlassen. Ansonsten stand ein Ruheraum zur Verfügung.
Am nächsten Tag erschienen die Probanden zur abschließenden psychometrischen Testung und Blutentnahme. Sie wurden angewiesen etwaig noch später auftretende Nebenwirkungen zu melden.

Abbildung 4

Zeitschema des Versuchsablaufes
Meßzeitpunkte der Untersuchungen


-1d
-10'
0'
20'
40'
60'
90'
120'
+1d
Medikamente
-2'
Pancuronium
+1'
Suxamethonium
Glucoseinfusion
DIPRIVAN-Bolusinjektion
DIPRIVAN-Infusion
Beatmung
'20/91 'ze. 92
3'
Intubation
60': N20 ab
Extubation
Monitoring

III. Ergebnisse

Um ein geeignetes Infusionsschema für die Testsubstanz zu erarbeiten, wurde diese in der Studie anhand der EEG-Veränderungen bei den einzelnen Versuchspersonen dosiert. Zum Nachweis der klinischen Verwendungsfähigkeit sollte mindestens das in Narkosen übliche Schlafstadium C_2 aufrechterhalten werden.
Weil bisher nur Erfahrungen zur Narkoseeinleitung mit Diprivan und nicht zur Aufrechterhaltung einer Narkose vorhanden waren, erhielten die Probanden Nr. 1 und 2 zusätzlich ein Lachgas-Sauerstoff-Ventilationsgemisch in einem Verhältnis von 4:2 l/min.
Aufbauend auf den Ergebnissen der Dosisfindungsstudie für die Bolusinjektion von Diprivan (11) wurde als primäre Induktionsdosis 2.0 mg/kg KG gewählt.
Ebenso kam in Anlehnung an die Ergebnisse der Studien von Prys-Roberts et al. (24) eine zusätzliche Dauerinfusion von Diprivan in einer Dosierung von 50 ug/kg KG min zur Anwendung

Proband Nr.1

Wie vorgesehen wurde die Narkose mit einer Bolusinjektion von Diprivan in einer Dosierung von 2.0 mg/kg KG über 20 Sekunden und einer Basisinfusion von 50 ug/kg KG min eingeleitet. Zusätzlich erfolgte nach Intubation die Ventilation mit einem N_2O/O_2-Gemisch im Verhältnis von 4:2 l/min.

Ab der vierten Minute zeigte sich eine deutliche Abflachung der Schlafstadien bis hin zu B_2, sodaß eine erneute Bolusinjektion von 1.0 mg/kg KM und eine gleichzeitige Erhöhung der Dauerinfusionsrate auf 200 ug/kg KM min in der 13. Minute nötig erschien. Dadurch sank das Schlafstadium auf D_2. Da sich die Schlaftiefe unterhalb der gesteckten Grenze von C_2 bewegte, wurde in der 19. Minute eine Reduktion der Dauerinfusionsrate auf 100 ug/kg KM min und in der 31. Minute auf 50 ug/kg KM min vorgenommen. Nach Zurücknahme der Infusionsrate auf 100 ug/kg KM min flachte die Schlaftiefe nochmals auf Stadium C_0 ab, anschliessend stabilisierte sich die Schlaftiefe bis etwa zur 50. Minute auf ein Niveau um D_2. Trotz der laufenden Dauerinfusion von Diprivan und der N_2O/O_2-Ventilation erwachte der Proband innerhalb von 10 Minuten ohne künstliche Weckreize.
Das Kreislaufverhalten, ebenso wie die Atmungsparameter und die Laborwerte zeigten während des gesamten Untersuchungszeitraums keine auffälligen Veränderungen.

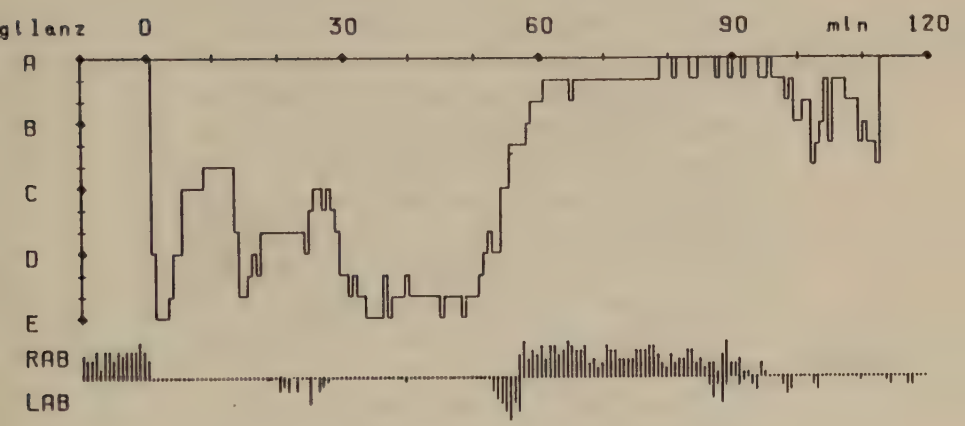
Abbildung 5

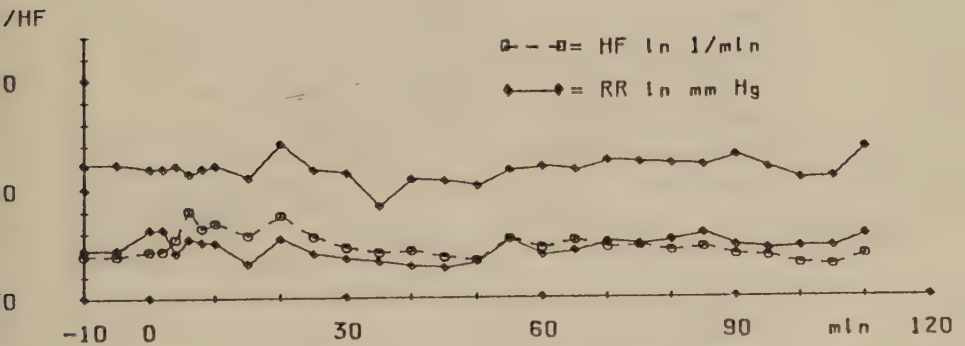
Verhalten von Vigilanzniveau und Kreislaufparametern in Abhängigkeit vom Dosierungsverlauf von Diprivan bei Proband Nr.1, der mit einem N_2O/O_2-Gemisch in einem Verhältnis von 4:2 l/min beatmet wurde.
RAB = rasche Augenbewegungen
LAB = langsame Augenbewegungen

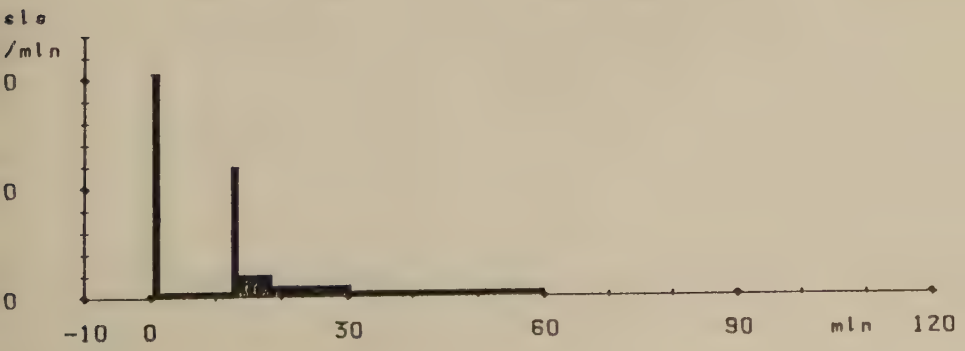
D I P R I V A N . P I L O T S T U D I E mit Lachgas

Vigilocommnogramm * Kreislaufparameter * Dosisverlauf

Proband-nr.1







Proband Nr.2

Die Narkoseeinleitung fand wie unter III. beschrieben statt. Nach ca. vier Minuten drohte der Proband wie Proband Nr.1 zu erwachen. Diesesmal wurde versucht, tiefere Schlafstadien lediglich durch Erhöhung der Infusionsrate auf 200 ug/kg KM min (7. Minute) zu erzielen. Nach einer Latenzzeit von etwa 5 Minuten sank das Vigilanzniveau in der Folge bis zum Stadium E. Aufgrund des konstant tiefen Schlafes wurde die Infusionsrate in der 36. Minute wieder auf 50 ug/kg KM min reduziert. Das Schlafniveau blieb dadurch unbeeinflußt. Nach Beendigung der Hypnotika- und Lachgaszufuhr in der 60. Minute dauerte es ca. 20 Minuten bis zum vollständigen Erwachen des Probanden.
Für die Dauer der Diprivan-Applikation wurde ein leichter Abfall des Blutdrucks von ca. syst./diast. 25/20 mmHg verzeichnet.
Die übrigen gemessenen Parameter waren unauffällig.

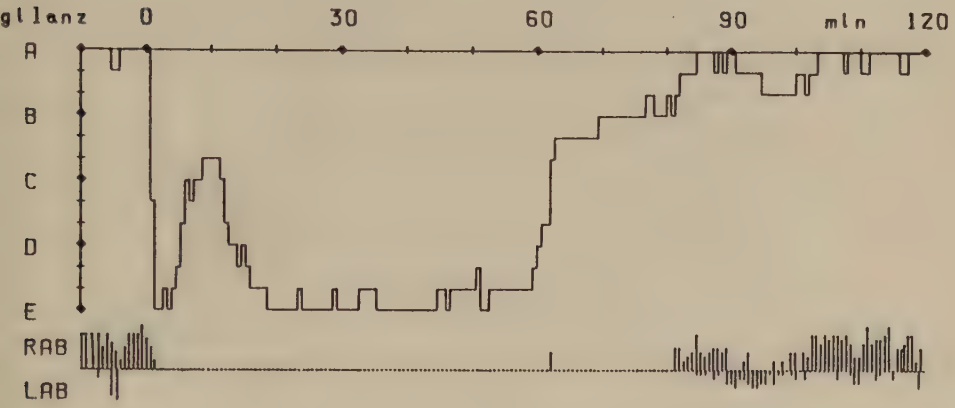
Abbildung 6

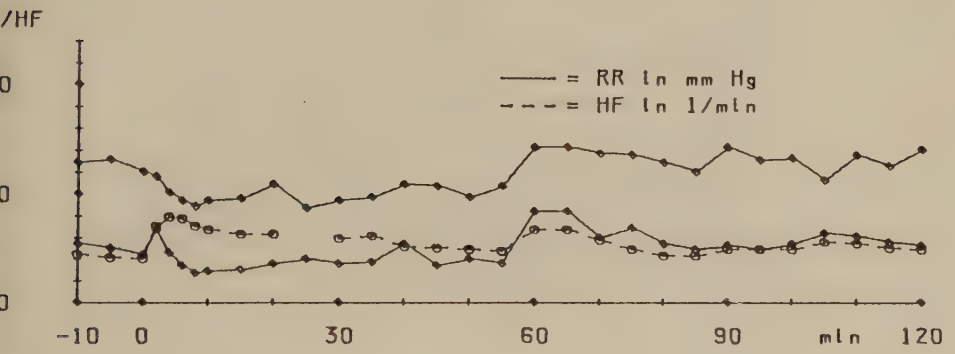
Vigilosomnogramm, Kreislaufparameter und Dosisverlauf bei Proband Nr.2 mit Lachgas-Sauerstoff-Beatmung

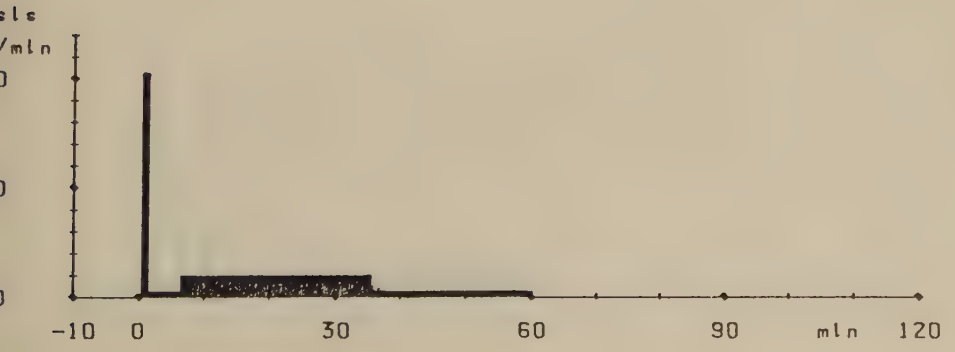
DIPRIVAN PILOTSTUDIE mit Lachgas

Vigilosommnogramm * Kreislaufparameter * Dosisverlauf

Proband-nr.2







Proband Nr.3

Bei Proband Nr.3 wurde versucht, eine reine Diprivannarkose, d.h. ohne zusätzliche Lachgasventilation, durchzuführen. Nach üblicher Narkoseinduktion konnte durch repetitive Bolusgaben in der 4., 8. und 12. Minute in einer absteigenden Dosierung von 1.0, 0.5 und 0.25 mg/kg KM, mit einer Injektionsgeschwindigkeit von jeweils 20 Sekunden, eine ausreichende Schlaftiefe gewährleistet werden. Als um die 20. Minute der Proband erneut zu erwachen drohte, und auch eine Steigerung der Diprivan- Dauerinfusion auf 200 ug/kg KM min nicht schnell genug den Aufwachvorgang unterbrach, wurde ein zusätzlicher Bolus in der Konzentration von 0.5 mg/kg KM Diprivan in der 22. Minute verabreicht. Diese Bolusinjektion bewirkte eine sofortige Schlafvertiefung bis D_2. Auch nach Abstellen der 200 ug/kg KM min -Infusion von Diprivan in der 60. Minute war die Schlaftiefe bis zur 70. Minute auf dem Niveau D_2 stabil, vollständiges Erwachen konnte erst nach der 83. Minute verzeichnet werden.

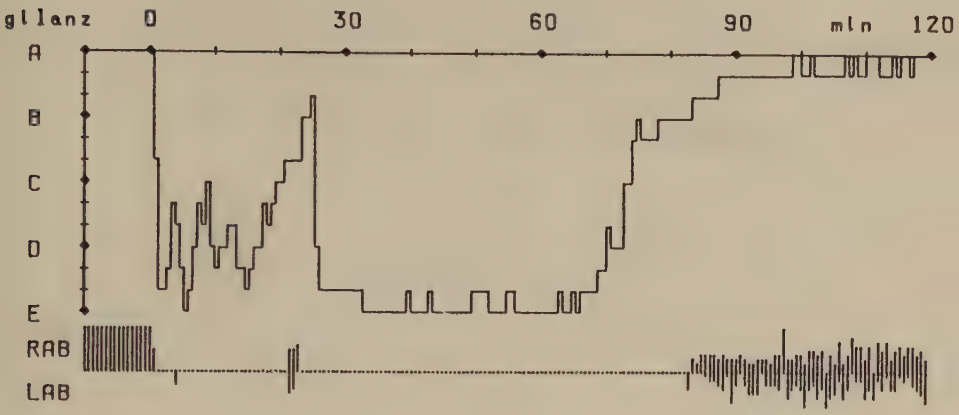
Abbildung 7

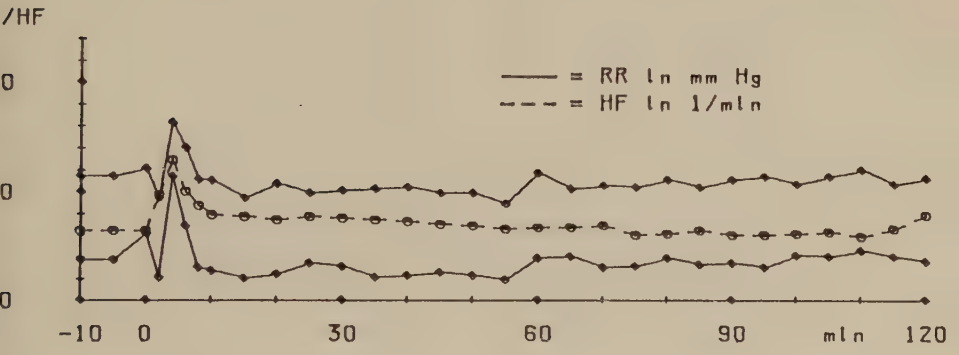
Beziehung zwischen Vigilanzniveau, Kreislaufparametern und Dosisverlauf bei Proband Nr.3 ohne Lachgas-Sauerstoffbeatmung

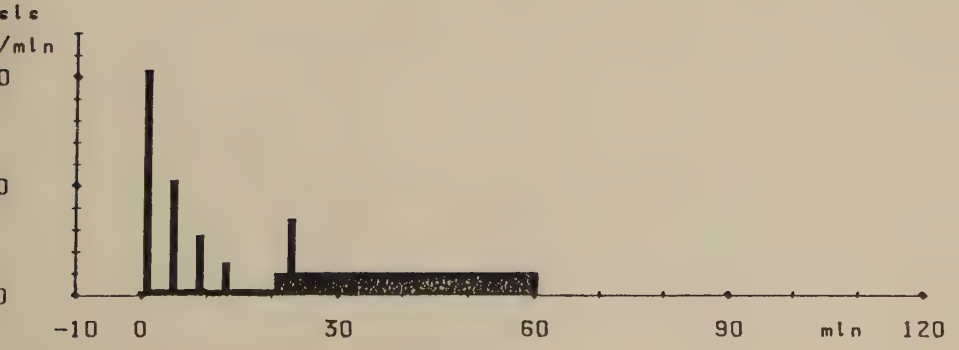
DIPRIVAN PILOTSTUDIE ohne Lachgas

Vigilosommnogramm * Kreislaufparameter * Dosisverlauf

Proband-nr.3







Nach initialem Abfall bei Narkosebeginn zeigte sich ein deutlicher Anstieg des Blutdrucks um syst./diast. 48/65 mmHg nach erfolgter Intubation. Die Herzfrequenz stieg kontinuierlich von Narkosebeginn an um ca. 45/min; Im weiteren Verlauf der Narkose strebten beide Parameter dem Niveau der Ausgangswerte zu.

Die übrigen Meßwerte zeigten keine Besonderheiten.

Proband Nr.4

Hier sollte ohne Lachgaszusatz versucht werden, durch einen kürzeren Abstand zwischen den Diprivan-Bolusinjektionen und einer höheren initialen Infusionsdosis die Schwankungen der Schlafstadien geringer zu halten.
Die Basisinfusion wurde auf 200 ug/kg KM min erhöht, ein zweiter Bolus von Diprivan in einer Konzentration von 1.0 mg/kg KM in der 2. Minute verabreicht. Aufbauend auf den Erfahrungen der ersten drei Versuche war einerseits ein schneller Wirkungsverlust der Diprivan-Bolusinjektionen, andererseits eine zu lange Anflutzeit der Dauerinfusion zu befürchten, deshalb wurde in der 8. Minute ein weiterer Bolus in einer Dosierung von 0.5 mg/kg KM Diprivan über 20 Sekunden appliziert. In Anbetracht der Konstanz der tiefen Schlafstadien (D_2, E) konnte die Diprivan-Dauerinfusionsrate in der 20. Minute auf 100 ug/kg KM min und in der 48. Minute auf 50 ug/kg KM min reduziert werden. Bis acht Minuten nach Absetzen der Diprivaninfusion blieb das Vigilanzniveau auf dem D_2-Level, anschließend abruptes Erwachen (Stadium A_1).

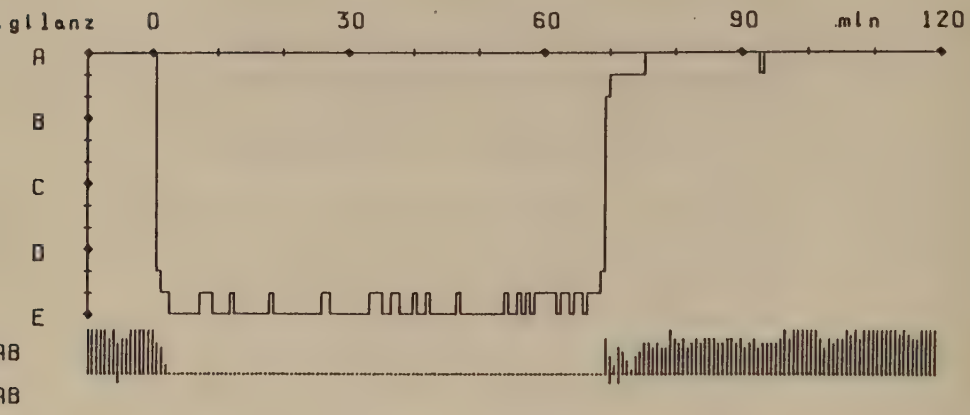
Abbildung 8

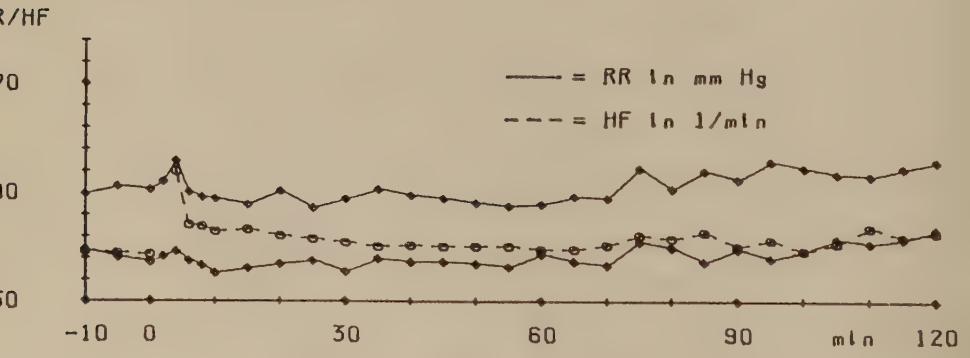
Dosisabhängiger Verlauf von Vigilanzniveau und Kreislaufparametern bei Proband Nr.4 ohne Lachgas-Sauerstoffventilation

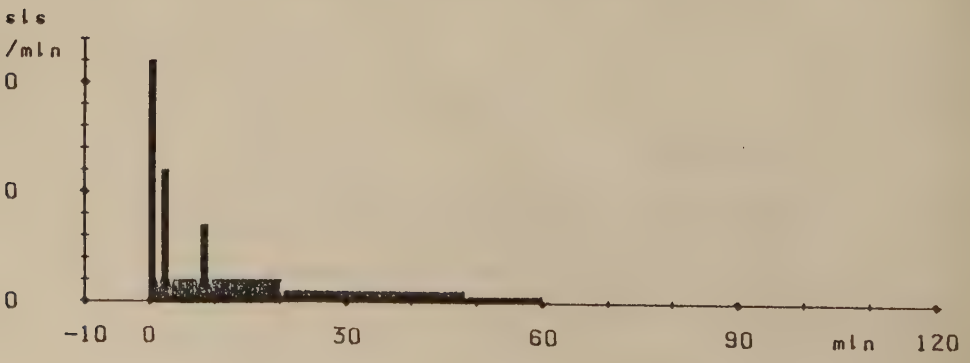
DIPRIVAN PILOTSTUDIE ohne Lachgas

Vigilosommnogramm * Kreislaufparameter * Dosisverlauf

Proband-nr.4







Ähnlich wie bei Proband Nr.3 war zum Zeitpunkt der Intubation ein Anstieg des Blutdrucks sowie der Herzfrequenz um ca. syst./diast. 18/7 mmHg bzw. 32/min zu verzeichnen. Normalisierung der Werte im weiteren Verlauf der Narkose.
Bei den übrigen Versuchsparametern war kein auffälliger Befund zu erheben.

Proband Nr.5

Es kam ein modifiziertes Applikationsschema zur Anwendung, das auf den Erfahrungen der bisherigen Versuche basierte:
Induktion mit 2.0 mg/kg KM Diprivan und 100 ug/kg KM min Diprivan-Dauerinfusion, repetitive Bolusgaben in der 4. und 8. Minute in einer Konzentration von 1.0 bzw. 0.5 mg/kg KM Diprivan; Reduzierung der Dauerinfusionsdosis auf 50 ug/kg KM min in der 20. Minute.

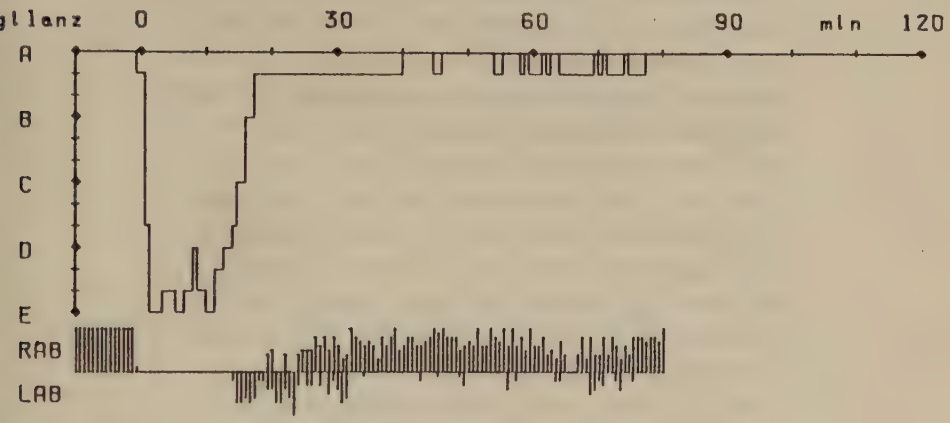
Abbildung 9

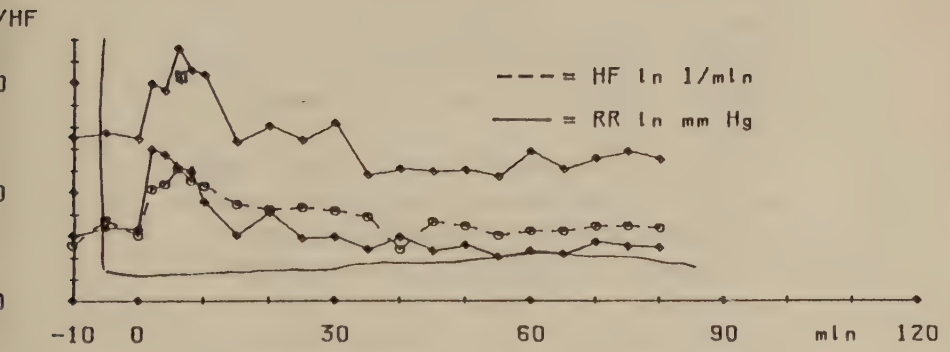
Vigilanzniveau, Kreislaufverhalten und Dosisverlauf bei Proband Nr.5 ohne Lachgas-Sauerstoff-Beatmung
Die Abbildung zeigt einen starken Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck um die 14. Minute, Erwachen um die 18. Minute, gleichzeitig Beendigung der Diprivanapplikation.

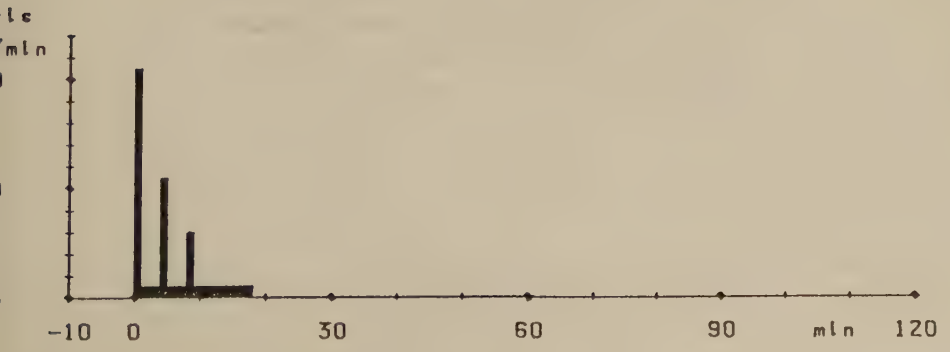
DIPRIVAN PILOTSTUDIE ohne Lachgas

Vigilosommnogramm * Kreislaufparameter * Dosisverlauf

Proband-nr.5







Dieses Applikationsmodell erwies sich als gut praktikabel.
Jedoch traten ab der 14. Minute zunehmende Unruhe, starke Myoklonie, generalisierte Rötung, Erhöhung des Atemwegswiderstandes sowie eine Rückkehr zum Vigilanzausgangsverhalten auf. In der 18. Minute erfolgte die Extubation, weil die Versuchsperson den Endotrachealtubus nicht mehr tolerierte. Danach trat ein Bronchospasmus ein, der weitere Maskenbeatmung mit O_2-Insufflation notwendig machte. Eine medikamentöse Therapie erschien zu diesem Zeitpunkt noch nicht erforderlich zu sein. Ab der 20. Minute war trotz Einlegen eines Guedeltubus keine wesentliche Besserung eingetreten. Die Symptome des Bronchospasmus nahmen zu (auch Anstieg des Blutdrucks auf systolisch über 200 mmHg und der Herzfrequenz bis ca. 170/min), sodaß in der 30. Minute 250 mg Methylprednisolon intravenös appliziert wurden.
Da aufgrund der insuffizienten Atmung auch an einen Relaxantienüberhang gedacht werden mußte, erhielt die Versuchsperson in der 32. Minute je 1 mg Atropin und Prostigmin intravenös. Drei Minuten später (35. Minute) wurde ein H_1-Rezeptorenantagonist (Dimethpyrinden 1 mg) intravenös verabreicht, in der 36. Minute wurden langsam über 2 Minuten 200 mg Cimetidin intravenös gegeben.

Es trat langsame Besserung ein. Weitgehend beschwerdefrei war der Proband in der 50. Minute (Guedeltubus wurde entfernt). Das Monitoring wurde in der 80. Minute beendet. Auffällige Veränderungen der Blutparameter waren nicht zu verifizieren, eine Messung der Atmungsgrößen war nach der Extubation technisch nicht mehr möglich.

Proband Nr.6

Bei Proband Nr.6 sollte das gleiche Infusionsregime zur Anwendung kommen wie bei Proband Nr.5.
Weil aber die Versuchsperson ab der 15. Minute zu erwachen drohte, konnte keine Reduktion der Infusionsdosis von Diprivan auf 50 ug/kg KM min in der 20. Minute vorgenommen werden. Jedoch konnte auch dadurch ein vollständiges Erwachen des Probanden in der 22. Minute nicht verhindert werden und die Versuchsperson wurde extubiert.
Wegen eines fehlenden Meßwerts in der 4. Minute des Versuchs kann das Kreislaufverhalten zum Zeitpunkt der Intubation nicht beurteilt werden. Bei der allmählichen Rückkehr zum Wachzustand, ungefähr ab der 15. Minute, kam es zum kontinuierlichen Anstieg des Blutdrucks auf Werte von 159/116 mmHg; zu diesem Zeitpunkt stieg die Herzfrequenz ebenfalls auf 117/min an.
Der Verlauf der übrigen Parameter war ohne Besonderheiten.

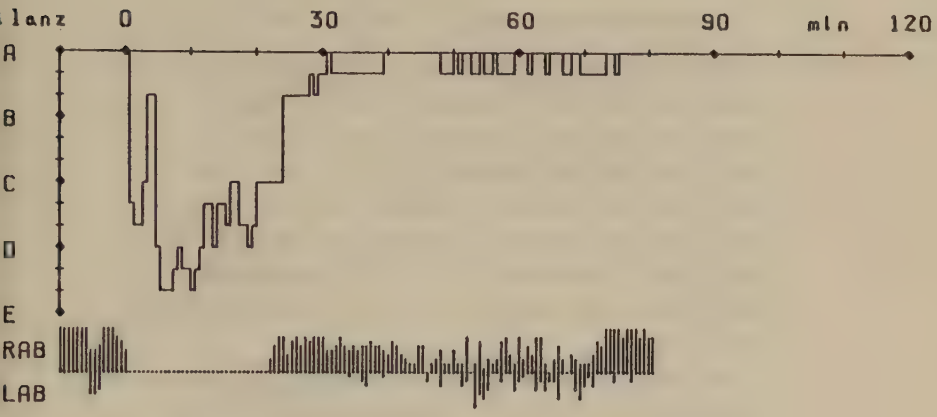
Abbildung 10

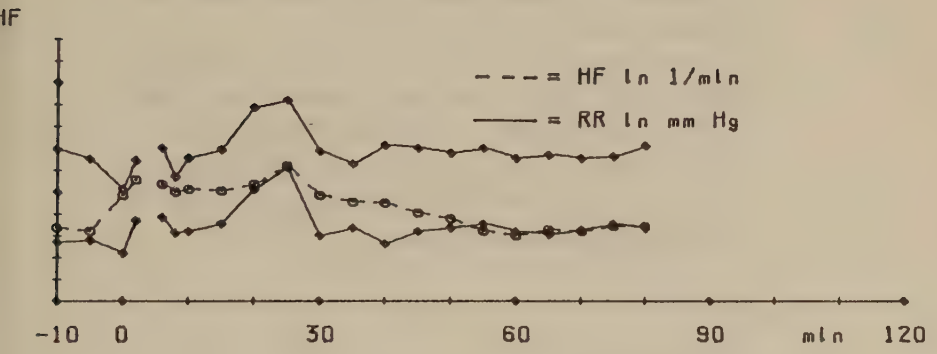
Vigilosomnogramm, Kreislaufparameter und Dosisverlauf bei Proband Nr.6 ohne Lachgas-Sauerstoff-Beatmung

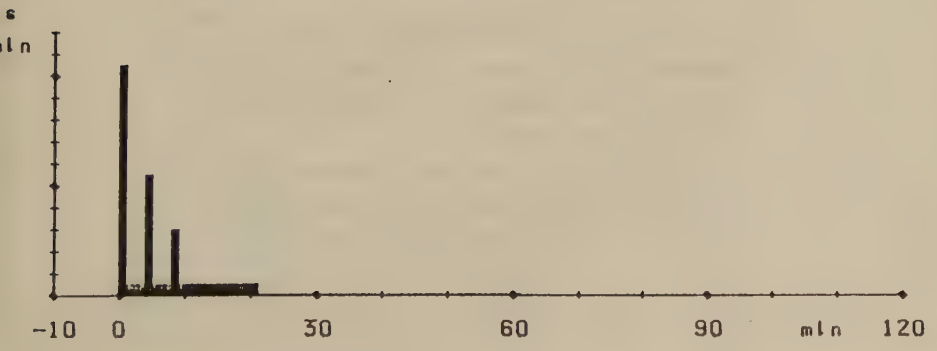
D I P R I V A N P I L O T S T U D I E ohne Lachgas

Vigilosommnogramm * Kreislaufparameter * Dosisverlauf

Proband-nr.6







IV. Diskussion

1. Narkosezwischenfall (Proband Nr.5)

Die Vorfälle bei Proband Nr.5 legen den Verdacht auf eine anaphylaktoide Reaktion nahe, zumal die Versuchsperson 6 Monate vor dem Versuch bereits schon einmal eine Narkose mit Diprivan, gelöst in Cremophor EL, erhalten hatte. Aufgrund der Untersuchung von J. Watkins (35) ist insbesondere mit einem sogenannten " memory "-Effekt zu rechnen.
Zudem haben neuere Untersuchungen von Lorenz, Doenicke et al. (21) gezeigt, daß 10 verschiedene Cremophorchargen unterschiedliche Ergebnisse im Sinne einer Histaminliberation ergeben haben.
Die Noradrenalinwerte waren nach der Extubation in der 20. Minute nur geringfügig gegenüber dem Ausgangswert erhöht (von 289 auf 362 pg/ml), sodaß die Reaktion nicht unbedingt mit einer erhöhten Katecholaminfreisetzung erklärt werden kann.

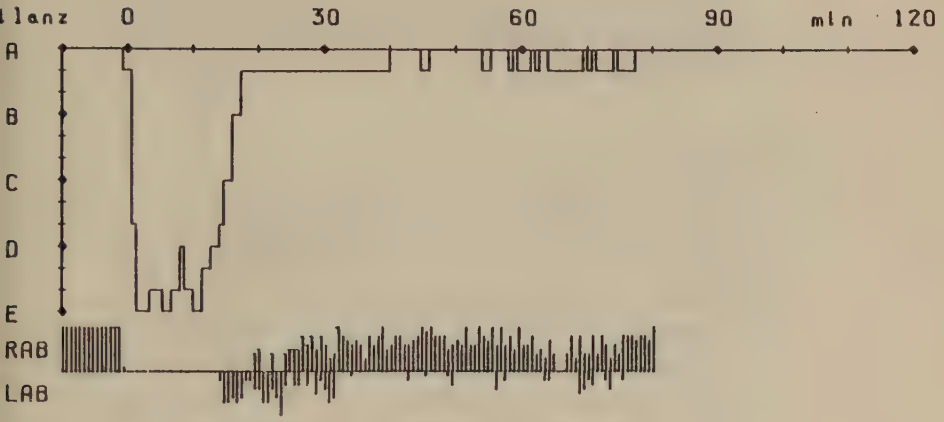
Abbildung 11

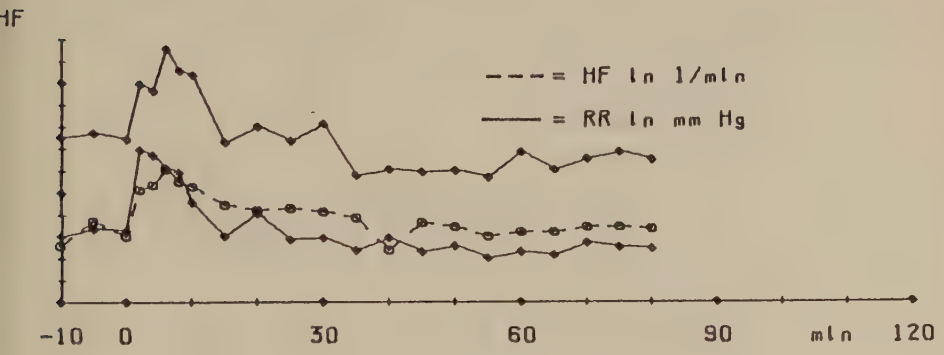
Darstellung der Noradrenalinspiegel in Beziehung zu Vigilanzniveau und Kreislaufverhalten bei Proband Nr.5 ohne Lachgas-Sauerstoff-Beatmung
Es konnten keine mit den gravierenden klinischen Symptomen korrelierende hohe Noradrenalintiter nachgewiesen werden.

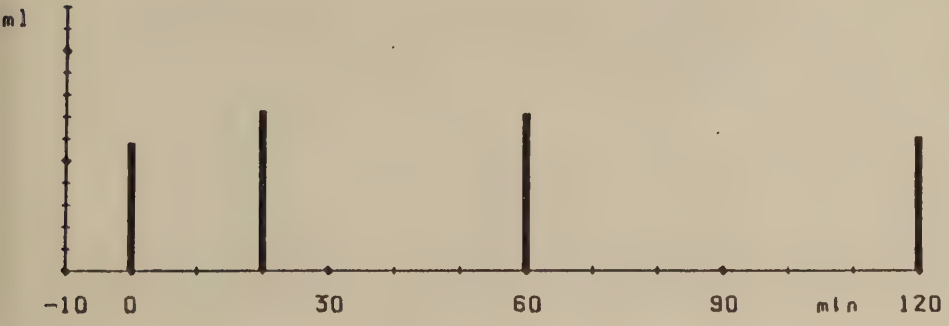
DIPRIVAN PILOTSTUDIE ohne Lachgas

Vigilosommnogramm * Kreislaufparameter * Noradrenalin

Proband-nr.5







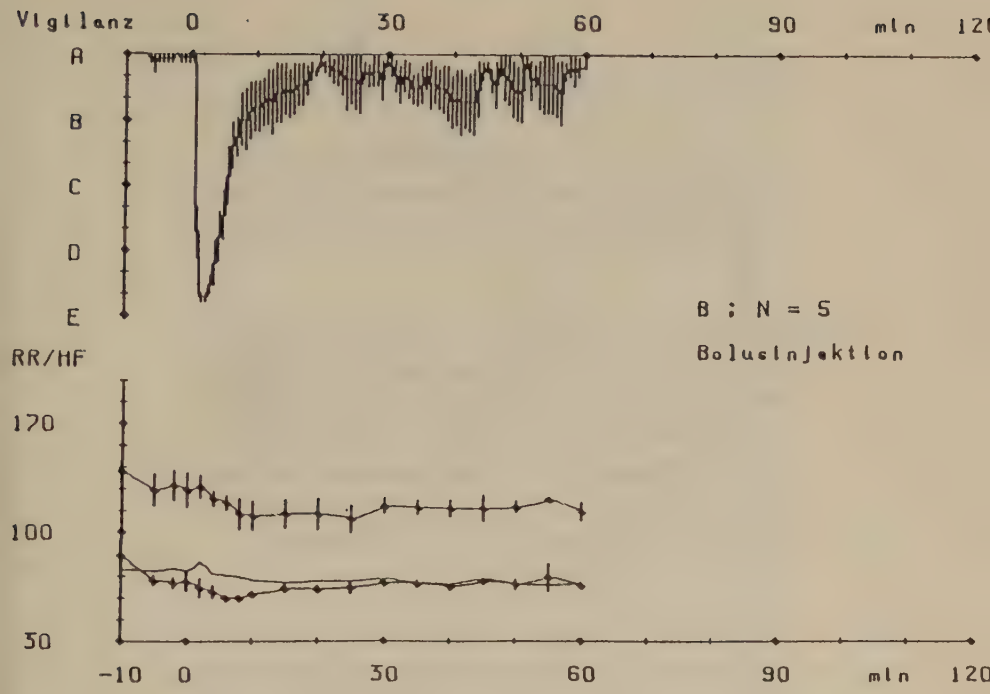
Abgesehen von den speziellen Vorfällen bei Proband Nr.5 hat die Studie gezeigt, daß das Ziel, mit Diprivan als Mononarkotikum eine Narkose über 60 Minuten aufrechtzuerhalten, erreichbar ist.

2. EEG

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Dosisfindungsstudie (11) ergibt sich für die Bolusgabe von 1.0 bis 2.0 mg/kg KM ein rascher Wirkungseintritt. Bei einer Injektionsgeschwindigkeit von etwa 20 Sekunden pro Bolus beträgt die Latenz (das ist die Zeit vom Ende der Injektion bis zum Auftreten erster Veränderungen im EEG) etwa 25 Sekunden. Die maximale hypnotische Wirkung ist nach ca. 90 bis 120 Sekunden erreicht und nimmt je nach verabreichter Gesamtmenge von der 3. bis 4. Minute ab. Siehe Abbildung 12

Abbildung 12

Verhalten von Vigilanzniveau und Kreislauf nach einer Diprivan-Bolusinjektion in einer Dosierung von 2.0 mg/kg KM über 20 Sekunden bei fünf Probanden (11)



Ein für Narkosezwecke geeignetes Vigilanzniveau dauert höchstens 5 Minuten.
In Kombination mit einer Bolusgabe (Abb. 13a) wie auch bei mehrfacher Nachinjektion (Abb. 13b) erweist sich eine Infusionsrate von 50 ug/kg KM min für die initiale Narkoseführung als zu gering. Wird die Narkoseinduktion mit einer Schnellinfusion von 200 ug/kg KM min durchgeführt, so setzt ausreichend tiefer Schlaf (mindestens Schlafstadium C_2) mit fast 10 Minuten Verzögerung ein.
Nach einer längeren Infusionsdauer mit dieser Infusionsrate - z.B. über 40 Minuten (Proband Nr.3) - ist andererseits mit einem Nachschlaf von mindestens 10 Minuten zu rechnen.

Abbildung 13

Darstellung der Latenzzeiten bis zum am EEG verifizierbaren Wirkungseintritt von Bolusinjektionen und Infusion von Diprivan

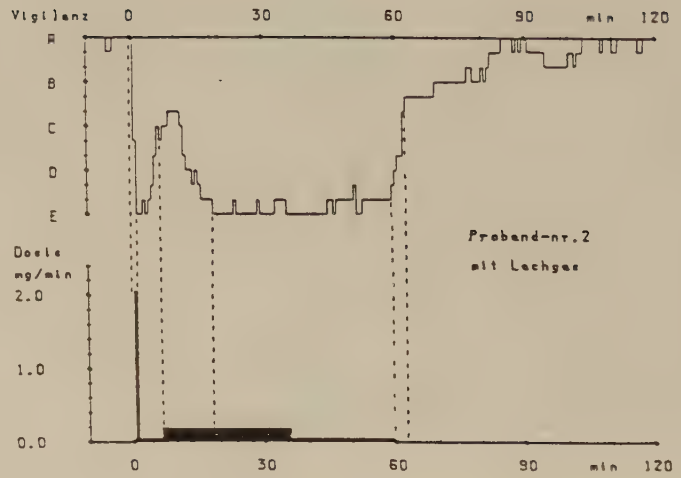
a)
Proband Nr.2 erhielt nur eine initiale Bolusinjektion von 2.0 mg/kg KM Diprivan in der 0. Minute; gleichzeitig Diprivan-Dauerinfusion von der 0. bis 6. und der 36. bis 60. Minute in einer Konzentration von 50 ug/kg KM min, 200 ug/kg KM min im Zeitintervall von der 7. bis 35. Minute.

b)
Proband Nr.3 erhielt repetitive Bolusinjektionen in absteigender Konzentration von 2.0, 1.0, 0.5 und 0.25 mg/kg KM über jeweils 20 Sekunden in der 0., 4., 8., 12. Minute, außerdem einen weiteren Bolus von 0.5 mg/kg KM in der 23. Minute; Diprivan-Dauerinfusion in einer Konzentration von 50 ug/kg KM min von der 0. bis zur 20. Minute, von 200 ug/kg KM min von der 21. bis zur 60. Minute.

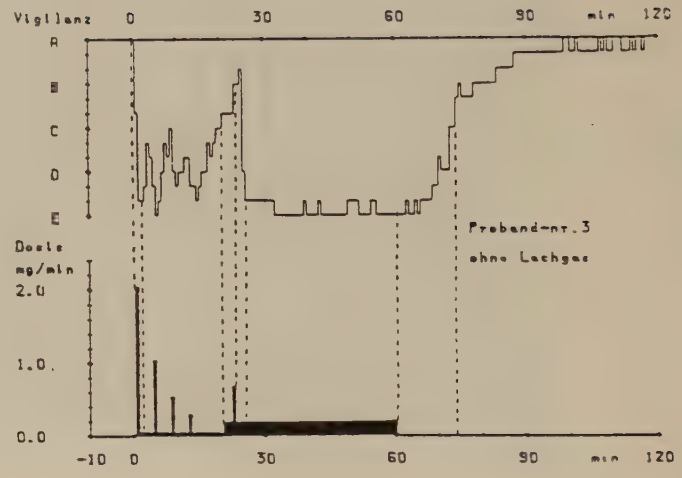
Dabei zeigen Bolusinjektionen einen sofortigen Wirkungseintritt, eine Erhöhung der Infusionsrate dagegen eine Dauer bis zum Wirkungseintritt von über 10 Minuten. In der Aufwachphase war die Latenzzeit bis zum Erreichen des Schlafstadiums C_0 abhängig von der Höhe der infundierten Diprivandosis.

Abbildung 13

a)



b)



Auch bei der Dosis von insgesamt 13.25 mg/kg KM Diprivan, über einen Zeitraum von 60 Minuten infundiert traten zu keinem Zeitpunkt schwere Depressionen der Hirnstromaktivität (" burst suppression ") auf.
Es wurde geprüft, ob erstens eine Schlaftiefe sowohl durch repetitive Diprivan-Bolusgaben als auch durch eine Erhöhung der Infusionsrate (Proband Nr.3) und zweitens unter zusätzlicher Lachgasbeatmung (Proband Nr.2) in ausreichender Weise aufrechtzuerhalten war. Der Methode der repetitiven Bolusinjektionen ist dabei der Vorzug zu geben, weil Übergänge in flachere Schlafstadien mit einem Diprivan-Bolus in kürzester Frist zu überbrücken sind. Die große Latenzzeit bis zum Wirkungseintritt nach einer Erhöhung der Infusionsrate von Diprivan, die infolge der verzögerten Anflutzeit vorhanden war, ließ diese Methode als nachteilig erscheinen. Dabei konnte gezeigt werden, daß das von Prys-Roberts (24) erprobte Applikationsschema nicht aufrechterhalten werden konnte.
Es ist noch zu vermerken, daß im Okulogramm perinarkotisch bei keiner der Versuchspersonen weder rasche noch langsame Augenbewegungen verifiziert werden konnten.

3. Kreislauf

Das bereits von Brückner (8) und Doenicke, Suttmann et al. (11) beschriebene Kreislaufverhalten, nämlich ein diskretes Absinken des Blutdrucks bei leichtem Anstieg der Herzfrequenz nach Diprivan-Injektion, konnte auch hier beobachtet werden. Der darauffolgende Anstieg dieser Parameter korreliert gut mit dem Zeitpunkt der Intubation. Somit erscheint eine genauere Betrachtung dieses Umstandes in der folgenden kontrollierten Studie ratsam.

4. Laborparameter

Bei den hämatologischen Blutwerten, dem Gesamteiweiß, den leber- und nierenspezifischen Laborparametern sowie bei der Blutglucosekonzentration verliefen alle Meßwerte innerhalb der Normgrenzen. Lediglich konnte während der Narkose eine passagere Abnahme der absoluten Werte um maximal 10% vom Ausgangswert verzeichnet werden. Diese Tatsache läßt sich gut als Verdünnungseffekt bedingt durch die Infusion von 500 ml 5%iger Glucoselösung über den Versuchszeitraum erklären.
Die im Versuchsdesign vorgesehenen Zusatzuntersuchungen (Noradrenalin und Immunglobuline) konnten aus technischen Gründen nur bei Proband Nr.5 durchgeführt werden. Das im Versuchsdesign vorgesehene Blutentnahmeschema zur Bestimmung des Noradrenalinplasmaspiegels sollte entsprechend dem Kreislaufverhalten um einen zusätzlichen Meßzeitpunkt nach der Intubation erweitert werden.

5. Atmung

Aus meßtechnischen Gründen war es nicht möglich, atmungsspezifische Parameter zu erheben.

6. Verträglichkeit und Befindlichkeit

Subjektiv klagte keiner der Probanden über Nebenwirkungen, das Einschlafen wurde als angenehm beschrieben. Wie Brückner et al. (8) konnten als perinarkotische Nebenwirkungen Flush, gerötete Skleren, Tränenfluß und Myoklonie festgestellt werden. Hingegen konnte im Gegensatz zu den Ergebnissen der Studien von Brückner et al. (8), Rogers, Dewar, McCubbin (28) sowie Briggs, Dundee, Bahar (7) trotz intensiver Befragung der Versuchspersonen kein Hinweis auf eine Schmerzhaftigkeit der Injektion von Diprivan erhalten werden.

Positiv zu bewerten ist das problemlose Aufwachen bei ausreichender Spontanatmung; die emotionale und vegetative Befindlichkeit ist gut. Die vollständige Konzentrationsleistungsfähigkeit ist 60 Minuten nach Narkoseende erreicht. Bei den Konzentrationsleistungstests stellte sich eine Leistungssteigerung nach der Narkose ein. In später durchgeführten vergleichbaren psychometrischen Konzentrationsleistungstests konnte dies als Lernverhalten bei wiederholter Konfrontation mit gleichen Tests und Prüfungssituationen erklärt werden (32).

V. Zusammenfassung

In einer offenen Studie wurden sechs Intubationsnarkosen mit Diprivan zur Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung durchgeführt; bei zwei Narkosen wurde zusätzlich mit einem Lachgas-Sauerstoff-Ventilationsgemisch beatmet.

Die Ergebnisse lassen die eingangs gestellten Fragen wie folgt beantworten:

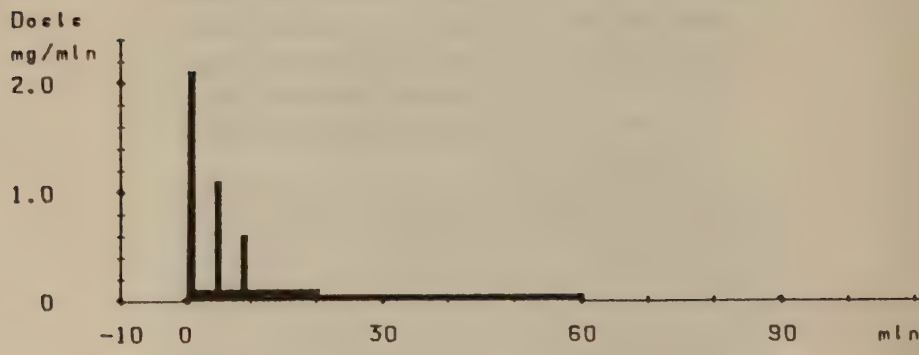
1. Die Aufrechterhaltung einer Narkose mit Diprivan ist sowohl durch Verabreichung repetitiver Bolusinjektionen als auch durch Dauerinfusion möglich.
2. Die Studie hat gezeigt, daß eine zusätzliche Medikation mit Lachgas zur Narkoseaufrechterhaltung nicht unbedingt notwendig ist. Zu klären bleibt die Frage, ob Lachgas im klinischen Gebrauch zur Erreichung einer ausreichenden Analgesie erforderlich ist.
3. Basierend auf den Ergebnissen der Studie wurde ein Infusionsmodell für eine Applikation von Diprivan erarbeitet, das eine Kombination von repetitiven Bolusgaben und einer Dauerinfusion darstellt.
   Zur Narkoseinduktion sollen die repetitiven Bolusgaben ein schnelleres Erreichen ausreichender Schlafstadien gewährleisten und zusätzlich die Anflutzeit der Dauerinfusion überbrücken.
   Zur Narkoseaufrechterhaltung dient eine Diprivan-Dauerinfusion. Dieses Infusionsregime scheint zur Narkoseführung mit Diprivan geeignet zu sein.

Siehe Abbildung 14

Abbildung 14

Infusionsmodell zur Narkoseführung mit Diprivan

- 3 Bolusinjektionen über jeweils 20 Sekunden in der 0., 4. und 8. Minute in absteigender Konzentration von 2.0, 1.0 und 0.5 mg/kg KM Diprivan
- Diprivan-Dauerinfusion in einer Konzentration von 100 ug/kg KM min ab Narkosebeginn bis zur 20. Minute, dann 50 ug/kg KM pro Minute bis Narkoseende in der 60. Minute



Wie bereits ausgeführt ist es möglich, daß der Lösungsvermittler Cremophor EL, in dem das von uns verwendete Diprivan gelöst war, für die Narkoseunverträglichkeitsreaktion bei Proband Nr.5 verantwortlich ist. Deshalb wird Diprivan in vorliegender Galenik, wegen der Gefahr einer Auslösung solcher Unverträglichkeitsreaktionen wohl keinen Eingang in die klinische Verwendung finden.

VI. Literaturverzeichnis

1. H. K. Adam, J. B. Glen, P. A. Hoyle
Pharmacokinetics in laboratory animals of ICI 35 868, a new i.v. anaesthetic agent
Br. J. Anaesth., 1980, 52, 743

2. H. K. Adam, L. P. Briggs, M. Bahar, E. J. Douglas, J. W. Dundee
Pharmacokinetic evaluation of ICI 35 868 in man
Br. J. Anaesth., 1983, 55, 97

3. H. Böckers
Die TTC-Reduktionsaktivität von Alveolarmakrophagen unter dem Einfluß von Halothan und Lachgas
Der Anästhesist, 1979, 28, 115

4. L. P. Briggs, J. W. Dundee, R. S. J. Clarke
Some observations with Di-isopropylphenol (ICI 35 868)
Proceedings of the anaesthetic research society London meeting, 1980

5. L. P. Briggs, R. S. J. Clarke, J. W. Dundee, J. Moore, M. Bahar, P. J. Wright
Use of Di-isopropyl phenol as main agent for short procedures
Br. J. Anaesth., 1981, 53, 1197

6. L. P. Briggs, M. Bahar, H. T. B. Beers, R. S. J. Clarke, J. W. Dundee, P. J. Wright, D. M. McAuley, M. P. O'Neill
Effect of preanaesthetic medication on anaesthesia with ICI 35 868
Br. J. Anaesth., 1982, 54, 303

7. L. P. Briggs, J. W. Dundee, M. Bahar, R. S. J. Clarke
Comparison of the effect of Di-isopropyl phenol (ICI 35 868) and Thiopentone on response to somatic pain
Br. J. Anaesth., 1982, 54, 307

8. J. B. Brückner, R. Danner, H. Solf, K. Vogt
Diprivan zur Narkoseeinleitung und als Monoanästhetikum - Vergleich mit Thiopental und Enflurane
ZAK, 1981

9. R. S. J. Clarke, L. P. Briggs, J. W. Dundee
The use of Di-isopropyl phenol (ICI 35 868) as the main anaesthetic agent for body surface operations
Br. J. Anaesth., 1980, 51, 6

10. D. R. Derbyshire, A. Chmielewski, D. Fell, M. Vater, K. Achola, G. Smith
Plasma catecholamine responses to tracheal intubation
Br. J. Anaesth., 1983, 55, 855

11. A. Doenicke, J. Kugler, H. Suttmann, Ch. Betz, H. Haegler, J. Wörschhauser
Ausblick über weitere Entwicklungen von i.v. Hypnotika
Die intravenöse Narkose, 1981, Band 23

12. R. J. Fragen, L. H. D. J. Booij, F. van der Pol, E. N. Robertson, J. F. Crul
Interactions of Di-isopropyl phenol (ICI 35 868) with Suxamethonium, Vecuronium and Pancuronium in vitro
Br. J. Anaesth., 1983, 55, 433

13. R. J. Fragen, P. M. de Grood, E. N. Robertson, L. H. D. J. Booij, J. F. Crul
Effects of premedication on Diprivan induction
Br. J. Anaesth., 1982, 54, 913

14. J. B. Glen, G. E. Davies, D. S. Thompson, S. C. Scarth, A. V. Thompson
An animal model for the investigation of adverse responses to i.v. anaesthetic agents and their solvents
Br. J. Anaesth., 1979, 51, 819

15. J. B. Glen
Animal studies of the anaesthetic activity of ICI 35 868
Br. J. Anaesth., 1980, 52, 731

16. M. C. Johnson, H. M. Schwartz, R. M. Donati
Haematologic alterations produced by nitrous oxide
Anaesthesiology, 1971, 34, 42

17. D. F. Jones
Recovery from day-case anaesthesia: Comparison of a further four techniques including use of the new induction agent Diprivan
Br. J. Anaesth., 1982, 54, 629

18. B. Kay
2, 6-Diisopropylphenol (ICI 35 868),
a new intravenous induction agent
Weltkongreß Hamburg, 1980, 539

19. B. Kay, G. Rolly
ICI 35 868, a new intravenous induction agent
Acta anaesth. belg., 1977, 28, 303-316

20. B. N. LaDu, H. G. Mandel, E. L. Way
Fundamentals of drug metabolism and drug disposition
William and Wilkins, Baltimore, 1972

21. W. Lorenz, A. Schmal, H. Schult, S. Lang, Ch. Ohmann, D. Weber, B. Kapp, L. Lüben, A. Doenicke
Histamine release and hypotensive reactions in dogs by solubilizing agents and fatty acids:
Analysis of various components in cremophor EL and development of a compound with reduced toxicity
Agent Actions, 1982, 12, 64

22. E. Major , A. J. W. Verniquet, T. K. Waddell, T. M. Savege, D. E. Hoffler, W. Aveling
A study of three doses of ICI 35 868 for induction and maintenance of anaesthesia
Br. J. Anaesth., 1981, 53, 267

23. E. Major, C. Aun, P. M. Yate, T. M. Savege, A. J. W. Verniquet, H. Adam, E. J. Douglas
Influence of sample site on blood concentrations of ICI 35 868
Br. J. Anaesth., 1983, 55, 371

24. C. Prys-Roberts, J. W. Sear
Pharmacokinetics of continous infusions of Althesin, Minaxolone and ICI 35 868 to supplement nitrous oxide anaesthesia in man
Br. J. Anaesth., 1980, 51, 5

25. C. Prys-Roberts, J. R. Davies, R. K. Calverley, N. W. Goodman
Haemodynamic effects of infusions of Diisopropyl phenol (ICI 35 868) during nitrous oxide anaesthesia in man
Br. J. Anaesth., 1983, 55, 105

26. E. N. Robertson, R. J. Fragen, L. H. D. J. Booij, J. van Egmond, J. F. Crul
Some effects of Diisopropyl phenol (ICI 35 868) on the pharmacodynamics of Atracurium and Vecuronium in anaesthetized man
Br. J. Anaesth., 1983, 55, 723

27. K. M. Rogers, H. K. Adam, K. M. S. Dewar, T. C. McCubbin, A. A. Spence
2, 6-Diisopropyl phenol (ICI 35 868): A double-blind trial with Althesin (Alfatesin)
Weltkongreß Hamburg, 1980, 540

28. K. M. Rogers, K. M. S. Dewar, T. C. McCubbin, A. A. Spence
Preliminary experience with ICI 35 868 as an i.v. induction agent: Comparison with Althesin
Br. J. Anaesth., 1980, 52, 807

29. G. Rolly, L. Versichelen, N. Zubair
Effects of premedication and speed of injection on induction of anaesthesia with ICI 35 868
Br. J. Anaesth., 1980, 51, 5

30. T. M. Savege, D. Hoffler, W. Aveling, H. Chang, E. Major
Clinical use of ICI 35 868
Weltkongreß Hamburg, 1980, 536

31. F. T. Schuh
Nebenwirkungen von Lachgas
Der Anästhesist, 1975, 24, 392

32. G. Steinmüller
Psychometrische Testverfahren bei Diprivan-/Lachgas- und Ketanest-/Midazolam- Experimentalnarkosen
Dissertation, 1985, in Druck

33. H. Suttmann, A. Doenicke, J. Kugler, M. Laub, Ch. Betz, J. Wörschhauser, A. Elbertzhagen, Ch. Wende
Diprivan, ein neues i.v. Hypnotikum. Eine pharmakologische Studie
ZAK Berlin, 1981

34. R. Wagner, K.-J. Slama, J. B. Brückner, K. Vogt
Tierexperimentelle Untersuchung zur Beeinflussung des Kreislaufs und der Koronardurchblutung unter Diprivan
ZAK Berlin, 1981

35. J. Watkins, A. M. Ward
Adverse response to intravenous drugs
Academic Press London, Grune and Stratton, 1978, 1

36. Ch. Wende
Experimentalnarkosen mit Diprivan -
Diprivan-Mononarkosen im Vergleich zur
Kombination von Diprivan mit Lachgas
Dissertation, 1984

ANHANG

ANAMNESEBOGEN

Zuname: Vorname: Geb.Datum:

Größe: cm Gewi cht: kg

	ja	nein	we ni
1. Befanden Sie sich in letzter Zeit in ärztlicher Behandlung?	☐	☐	
2. Wenn ja, wegen welcher Erkrankung? _____			
3. Welche Medikamente nehmen Sie zur Zeit ein?			
4. Haben Sie schon einmal eine Narkose rehalten?	☐	☐	
5. Wenn ja, haben Sie die Narkose gut vertragen?	☐	☐	
6. Wenn nein, welche Beschwerden hatten Sie?			
7. Herzerkrankungen (z.B. Herzinfarkt, Herzfehler, Herzschwäche, Herzmuskelentzündung)?	☐	☐	
8. Kreislauferkrankungen (z.B. hoher od. niedriger Blutdruck, Kreislaufschwäche, Atemnot beim Treppensteigen)?	☐	☐	
9. Gefäßerkrankungen (z.B.Durchblutungsstörungen, Krampfadern, Thrombose)?	☐	☐	
10. Lungenerkrankungen (z.B. Tuberkulose, Staublunge, Lungenentzündung, Lungenblähung)?	☐	☐	
11. Atemwegserkrankungen (z.B. Asthma, chronische Bronchitis)?	☐	☐	
12. Lebererkrankungen (z.B. Gelbsucht, Fettleber, Leberverhärtung)?	☐	☐	
13. Nierenerkrankungen (z,B,Nierenentzündung, Nierensteine)	☐	☐	
14. Stoffwechselerkrankungen (z.B.Zuckerkrankheit, Gicht)	☐	☐	
15. Schilddrüsenerkrankungen (z.B. Kropf)?	☐	☐	
16. Nervenleiden (z.B. Krampfleiden, Lähmungen)?	☐	☐	
17. Gemütsleiden u. andere psychiatr.Erkrankungen (z.B.Depressionen)?	☐	☐	
18. Allergien (z.B. Heuschnupfen, Überempfindlichkeit gegen Nahrungsmittel, Medikamente od. and. Substanzen)?	☐	☐	

	ja	nein	weiß nicht
19. Leiden Sie an einer anderen, oben nicht aufgeführten Erkrankung?			

20. Wenn ja, an welcher? _____

_____

21. Trinken Sie Alkohol?

nein selten regelmäßig geringere Mengen

regelmäßig größere Mengen

. Welche Art von Alkohol trinken Sie regelmäßig?

Wein Bier hochprozentige Getränke

22. Nehmen Sie häufig Schlaf- oder Beruhigungsmittel ein?

ja nein weiß nicht

23. Wenn ja, welche? _____

_____

Legende zu den EEG-Listen

0 =	Schlafstadium	A_0	nach Kugler
1 =	-"-	A_1	-"-
2 =	-"-	A_2	-"-
3 =	-"-	B_0	-"-
4 =	-"-	B_1	-"-
5 =	-"-	B_2	-"-
6 =	-"-	C_0	-"-
7 =	-"-	C_1	-"-
8 =	-"-	C_2	-"-
9 =	-"-	D_0	-"-
10 =	-"-	D_1	-"-
11 =	-"-	D_2	-"-
12 =	-"-	E	-"-

TITEL : DIFRIVEN PILOTSTUDIE VIGILOSOMMNOGRAMM PROBAND-NR.1-3

	-10-0	0-40	40-80	80-120	-10-0	0-40	40-80	80-120	-10-0	0-40	40-80	80-120
1 :		0	11	0		0	12	2		0	12	3
2 :		9	11	1		7	12	3		5	12	3
3 :		12	11	0		12	12	2		11	12	3
4 :		12	11	0		12	12	1		11	12	3
5 :		12	11	0		11	12	1		10	11	3
6 :		11	11	1		12	12	1		7	12	2
7 :		9	11	1		11	12	1		8	12	2
8 :		9	12	0		10	11	0		10	12	2
9 :		6	11	0		8	11	0		12	12	2
10 :		6	11	0		6	12	0		11	12	2
11 :		6	11	0		7	11	0		9	12	2
12 :		6	11	1		6	11	1		7	12	1
13 :		6	12	0		6	11	0		8	12	1
14 :		5	11	0		5	11	1		6	12	1
15 :		5	11	1		5	11	0		9	11	1
16 :		5	11	0		5	11	0		10	11	1
17 :		5	10	0		5	10	1		9	11	1
18 :		5	9	1		6	12	1		9	11	1
19 :		5	8	0		8	12	1		8	12	1
20 :		5	9	0		9	11	1		8	12	1
21 :		8	9	0		9	11	1		10	12	1
22 :		11	6	1		10	11	1		10	12	1
23 :		11	6	1		9	11	2		11	11	1
24 :		10	4	0		10	11	2		10	11	1
25 :		9	4	1		11	11	2		9	12	1
26 :		10	4	1		11	11	2		9	12	1
27 :		8	4	1		11	11	2		7	12	1
28 :		8	3	2		11	11	2		8	12	1
29 :		8	2	1		12	11	2		7	12	0
30 :		8	2	3		12	10	2		6	12	0
31 :		8	2	3		12	9	1		6	12	1
32 :		8	1	2		12	8	1		5	12	1
33 :		8	1	2		12	8	2		5	12	0
34 :		8	1	5		12	5	1		5	12	1
35 :		8	1	4		12	4	1		5	11	1
36 :		8	1	3		11	4	0		3	12	1
37 :		9	1	1		12	4	0		3	12	1
38 :		7	2	4		12	4	0		2	11	1
39 :		6	1	1		12	4	0		9	12	1
40 :		6	1	1		12	4	0		11	11	1
41 :		7	1	1		12	4	0		11	11	0
42 :		6	1	2		12	4	1		11	11	1
43 :		7	1	2		12	4	0		11	11	0
44 :		8	1	2		11	4	0		11	10	1
45 :		10	1	4		12	3	0		11	10	1
46 :	0	10	1	3	0	12	3	1	0	11	8	0
47 :	0	11	1	4	0	12	3	1	0	11	9	0
48 :	0	10	1	4	0	12	3	0	0	11	9	0
49 :	0	11	1	5	0	12	3	0	0	11	9	1
50 :	0	11	1	0	0	11	3	0	0	12	6	1
51 :	0	12	1	0	0	11	3	0	0	12	6	1
52 :	0	12	1	0	0	11	3	0	0	12	4	0
53 :	0	12	1	0	1	11	3	0	0	12	3	1
54 :	0	12	1	0	1	12	3	0	0	12	4	0
55 :	0	10	1	0	0	12	3	1	0	12	4	0
56 :	0	12	1	0	0	12	2	1	0	12	4	1
57 :	0	11	1	0	0	12	3	0	0	12	4	0
58 :	0	11	1	0	0	12	3	0	0	12	3	0
59 :	0	11	0	0	0	12	3	0	0	12	3	0
60 :	0	10	0	0	0	12	3	0	0	11	3	0

TITEL : DIPRIVAN PILOTSTUDIE VIGILOSOMMNOGRAMM PROBAND-NR.4-6

	-10-0	0-40	40-80	80-120	-10-0	0-40	40-80	80-120	-10-0	0-40	40-80	80-120
1 :		0	11	0		1	0	0		0	0	0
2 :		10	12	0		8	0	0		7	0	0
3 :		11	12	0		12	0	0		8	0	0
4 :		11	11	0		12	0	0		8	0	0
5 :		12	12	0		12	0	0		6	0	0
6 :		12	12	0		11	0	0		2	0	0
7 :		12	12	0		11	0	0		2	0	0
8 :		12	12	0		11	1	0		9	0	0
9 :		12	12	0		12	1	0		11	0	0
10 :		12	12	0		12	0	0		11	0	0
11 :		12	11	0		11	0	0		11	0	0
12 :		11	12	0		11	0	0		10	0	0
13 :		11	12	0		9	0	0		9	1	0
14 :		11	12	0		11	0	0		10	1	0
15 :		12	12	0		11	0	0		10	1	0
16 :		12	12	0		12	0	0		11	0	0
17 :		12	12	0		12	0	0		10	1	0
18 :		12	12	0		10	0	0		9	0	0
19 :		11	12	0		10	0	0		7	0	0
20 :		12	12	1		9	0	0		7	1	0
21 :		12	12	0		9	0	0		9	1	0
22 :		12	11	0		8	1	0		7	0	0
23 :		12	12	0		6	1	0		7	1	0
24 :		12	12	0		6	0	0		8	1	0
25 :		12	11	0		3	0	0		6	0	0
26 :		12	12	0		3	0	0		6	1	0
27 :		12	11	0		1	0	0		8	1	0
28 :		11	12	0		1	1	0		8	1	0
29 :		12	11	0		1	0	0		9	1	0
30 :		12	11	0		1	1	0		8	0	0
31 :		12	11	0		1	1	0		6	0	0
32 :		12	11	0		1	1	0		6	0	0
33 :		12	11	0		1	0	0		6	1	0
34 :		12	12	0		1	1	0		6	0	0
35 :		12	11	0		1	0	0		6	0	0
36 :		12	11	0		1	0	0		6	0	0
37 :		12	12	0		1	1	0		2	1	0
38 :		12	11	0		1	1	0		2	0	0
39 :		12	11	0		1	1	0		2	0	0
40 :		11	12	0		1	1	0		2	0	0
41 :		11	11	0		1	1	0		2	1	0
42 :		12	11	0		1	1	0		2	1	0
43 :		12	11	0		1	1	0		1	0	0
44 :		12	10	0		1	1	0		2	0	0
45 :		12	2	0		1	0	0		1	1	0
46 :	0	12	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0
47 :	0	12	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0
48 :	0	12	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0
49 :	0	12	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0
50 :	0	12	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0
51 :	0	11	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0
52 :	0	11	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0
53 :	0	11	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0
54 :	0	12	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0
55 :	0	12	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0
56 :	0	11	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0
57 :	0	11	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
58 :	0	12	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
59 :	0	12	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0

Diprivan Pilotstudie ¶ lz/bwa/ewa ¶

lz = LatenzZeit ; lz1/2/3/4=Latenzzeit der Injektionen 1/2/3/4

bwa = Beginn des WirkungsMaximums ; bwa1/2/3/4=bwa der Injektionen 1/2/3/4

ewa = Ende des WirkungsMaximums ; ewa1/2/3/= ewa der Injektionen 1/2/3

N2O; 0 = ohne Lachgas ; 1 = mit Lachgas

Zeitangaben in Sekunden

		nr.	lz1	lz2	lz3	lz4	bwa1	bwa2	bwa3	bwa4	ewa1	ewa2	ewa3	n2o
1	: Proband	1	34	40	0	0	45	66	0	0	220	48	0	1
2	: Proband	2	27	0	0	0	32	16	0	0	235	57	0	1
3	: Proband	3	24	10	40	40	38	28	50	42	155	0	0	0
4	: Proband	4	28	0	0	0	34	0	0	0	0	0	0	0
5	: Proband	5	38	20	16	0	52	36	30	0	200	480	0	0
6	: Proband	6	22	15	0	0	60	17	0	0	0	0	0	0

TITEL : DIPOLIVAN PILOTSTUDIE I RAM'S I PROBAND-NR. 1 /2 /3 /

	-10-30	-40	-80	-120	-10-30	-40	-80	-120	-10-30	-40	-80	-120
1	4	0	5		5	0	0		10	0	0	
2	0	0	3		2	0	5		5	0	0	
3	2	0	4		0	0	5		0	0	0	
4	0	0	4		0	0	2		0	0	0	
5	0	0	6		0	0	3		0	0	0	
6	0	0	6		0	0	4		0	0	3	
7	2	0	3		0	0	8		0	0	2	
8	0	0	4		0	0	4		0	0	4	
9	0	0	2		0	0	3		0	0	4	
10	0	0	3		0	0	4		0	0	4	
11	0	0	3		0	0	5		0	0	4	
12	0	0	1		0	0	5		0	0	3	
13	0	0	5		0	0	4		0	0	4	
14	0	0	0		0	0	5		0	0	3	
15	0	0	3		0	0	0		0	0	3	
16	0	0	3		0	0	0		0	0	3	
17	0	0	4		0	0	0		0	0	4	
18	0	0	1		0	0	2		0	0	3	
19	0	0	1		0	0	4		0	0	2	
20	0	0	0		0	0	0		0	0	2	
21	0	0	0		0	0	0		0	0	3	
22	0	0	3		0	0	0		0	0	3	
23	0	0	1		0	0	0		0	0	3	
24	0	0	0		0	0	0		0	0	2	
25	0	0	0		0	0	2		0	0	4	
26	0	0	0		0	0	0		0	0	4	
27	0	0	0		0	0	2		0	0	10	
28	0	0	0		0	0	0		0	0	3	
29	0	0	2		0	0	4		0	0	3	
30	0	0	2		0	0	4		0	0	4	
31	0	0	0		0	0	0		0	0	4	
32	0	0	0		0	0	0		0	0	2	
33	0	0	0		0	0	3		0	0	5	
34	0	0	0		0	0	8		0	0	5	
35	0	0	0		0	0	6		0	0	4	
36	0	0	0		0	0	6		0	0	5	
37	0	0	0		0	0	8		0	0	0	
38	0	0	0		0	0	7		0	0	4	
39	0	0	0		0	0	8		0	0	2	
40	0	0	0		0	0	8		0	0	7	
41	0	0	0		0	0	7		0	0	2	
42	0	0	0		0	0	8		0	0	4	
43	0	0	0		0	0	6		0	0	8	
44	0	0	0		0	0	3		0	0	6	
45	0	0	0		0	0	7		0	0	6	
46	5	0	0	0	0	0	0	6	10	0	0	3
47	6	0	0	0	0	0	0	10	10	0	0	6
48	6	0	0	0	0	0	0	6	10	0	0	0
49	0	0	0	0	0	0	0	7	10	0	0	7
50	2	0	0	0	5	0	0	7	10	0	0	5
51	0	0	0	0	0	0	0	8	10	0	0	7
52	0	0	0	0	6	0	0	10	10	0	0	3
53	0	0	0	0	0	0	0	0	10	0	0	5
54	0	0	0	0	2	0	0	5	10	0	0	6
55	5	0	0	0	5	0	0	5	10	0	0	4
56	0	0	0	0	0	0	0	6	10	0	0	6
57	0	0	0	0	0	0	0	8	10	0	0	6
58	0	0	0	0	0	0	0	8	10	0	0	4
59	0	0	0	0	10	0	0	2	10	0	0	5
60	0	0	0	0	7	0	0	5	10	0	0	3

TITEL : DIPRIVAN PILOTSTUDIE 0 RAB'S 0 PROBAND-NR. 0 /5 /6 0

	-10-)0	-)40	-)80	-)120	-10-)0	-)40	-)80	-)120	-10-)0	-)40	-)80	-)120
1 :		10	9	8		0	6	10		5	4	8
2 :		7	8	7		0	8	0		0	7	8
3 :		6	0	8		0	8	0		0	6	0
4 :		2	0	6		0	6	0		0	4	0
5 :		0	0	7		0	6	0		0	3	0
6 :		0	0	8		0	7	0		0	2	0
7 :		0	0	7		0	8	0		0	2	0
8 :		0	0	8		0	10	0		0	6	0
9 :		0	0	8		0	9	0		0	6	0
10 :		0	0	8		0	10	0		0	0	0
11 :		0	0	7		0	8	0		0	2	0
12 :		0	0	7		0	8	0		0	3	0
13 :		0	0	8		0	8	0		0	3	0
14 :		0	0	8		0	5	0		0	2	0
15 :		0	0	7		0	6	0		0	2	0
16 :		0	0	8		0	7	0		0	5	0
17 :		0	0	6		0	6	0		0	2	0
18 :		0	0	7		0	10	0		0	2	0
19 :		0	0	8		0	6	0		0	8	0
20 :		0	0	6		0	6	0		0	0	0
21 :		0	0	7		0	10	0		0	2	0
22 :		0	0	7		0	8	0		0	7	0
23 :		0	0	7		0	7	0		0	1	0
24 :		0	0	7		0	10	0		0	3	0
25 :		0	0	8		0	6	0		0	2	0
26 :		0	0	10		0	10	0		0	3	0
27 :		0	0	8		0	6	0		0	7	0
28 :		0	0	10		0	8	0		0	8	0
29 :		0	0	10		0	5	0		0	4	0
30 :		0	0	10		4	10	0		0	2	0
31 :		0	0	10		5	6	0		0	8	0
32 :		0	0	10		0	6	0		0	3	0
33 :		0	0	10		0	8	0		0	6	0
34 :		0	0	8		4	4	0		3	4	0
35 :		0	0	6		0	5	0		6	8	0
36 :		0	0	8		0	3	0		8	8	0
37 :		0	0	7		4	7	0		8	2	0
38 :		0	0	8		5	4	0		4	0	0
39 :		0	0	8		5	0	0		7	3	0
40 :		0	0	10		5	0	0		8	6	0
41 :		0	0	9		8	4	0		6	3	0
42 :		0	0	10		6	8	0		8	0	0
43 :		0	0	8		8	3	0		7	4	0
44 :		0	0	10		5	8	0		8	3	0
45 :		0	8	10		8	4	0		8	2	0
46 :	10	0	4	10	10	6	4	0	10	8	2	0
47 :	10	0	2	10	10	3	8	0	10	5	2	0
48 :	10	0	6	10	10	4	4	0	10	3	4	0
49 :	10	0	5	10	10	10	8	0	10	6	7	0
50 :	10	0	3	10	10	8	6	0	10	8	6	0
51 :	8	0	1	10	10	7	3	0	10	6	10	0
52 :	10	0	4	9	10	6	6	0	10	3	10	0
53 :	7	0	5	10	10	7	4	0	5	6	10	0
54 :	8	0	7	9	10	6	8	0	3	3	10	0
55 :	8	0	7	8	10	3	8	0	6	6	8	0
56 :	10	0	6	8	10	8	8	0	10	6	10	0
57 :	10	0	7	10	10	6	7	0	10	7	10	0
58 :	10	0	6	10	10	8	8	0	10	6	10	0
59 :	10	0	6	10	10	10	8	0	8	6	8	0
60 :	10	0	10	10	1	5	7	0	7	3	10	0

TITEL : DIPRIVAN PILOTSTUDIE # LAB'S # PROBAND-NR. 1 /2 /3 #

	-10->0	->40	->80	->120	-10->0	->40	->80	->120	-10->0	->40	->80	->120
1 :		0	0	0		0	0	0		0	0	0
2 :		0	0	0		0	0	0		0	0	0
3 :		0	0	0		0	0	0		0	0	0
4 :		0	0	0		0	0	0		0	0	0
5 :		0	0	0		0	0	0		0	0	4
6 :		0	0	1		0	0	0		0	0	0
7 :		0	0	2		0	0	0		3	0	0
8 :		0	0	0		0	0	1		0	0	0
9 :		0	0	0		0	0	1		0	0	1
10 :		0	0	0		0	0	1		0	0	2
11 :		0	0	2		0	0	0		0	0	2
12 :		0	0	2		0	0	2		0	0	3
13 :		0	0	0		0	0	1		0	0	4
14 :		0	0	0		0	0	0		0	0	1
15 :		1	0	0		0	0	3		0	0	7
16 :		0	0	0		0	0	3		0	0	3
17 :		0	0	0		0	0	4		0	0	0
18 :		0	0	0		0	0	2		0	0	3
19 :		0	0	1		0	0	2		0	0	5
20 :		0	0	0		0	0	3		0	0	5
21 :		0	0	0		0	0	4		0	0	5
22 :		0	0	1		0	0	4		0	0	0
23 :		0	0	1		0	0	3		0	0	3
24 :		0	0	0		0	0	3		0	0	3
25 :		0	2	0		0	0	1		0	0	3
26 :		0	5	0		0	0	3		0	0	4
27 :		0	2	0		0	0	1		0	0	0
28 :		0	6	1		0	0	1		0	0	6
29 :		0	2	0		0	0	0		0	0	4
30 :		0	0	0		0	0	1		0	0	3
31 :		0	0	0		0	0	2		0	0	4
32 :		0	2	0		0	0	0		0	0	8
33 :		0	1	0		0	0	2		5	0	4
34 :		0	0	0		0	0	0		4	0	3
35 :		3	2	0		0	0	0		0	0	6
36 :		5	3	0		0	0	0		0	0	4
37 :		6	0	0		0	0	0		0	0	8
38 :		8	0	0		0	0	0		0	0	6
39 :		10	0	0		0	0	0		0	0	5
40 :		6	0	0		0	0	2		0	0	2
41 :		8	0	0		0	0	0		0	0	6
42 :		0	2	0		0	0	0		0	0	4
43 :		0	4	0		0	0	1		0	0	0
44 :		0	3	0		0	0	3		0	0	2
45 :		0	0	0		0	0	3		0	0	2
46 :	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6
47 :	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
48 :	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6
49 :	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	2
50 :	3	0	3	0	2	0	0	1	0	0	0	4
51 :	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
52 :	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
53 :	6	0	0	0	6	0	0	2	0	0	0	4
54 :	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0	0	1
55 :	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
56 :	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
57 :	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
58 :	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
59 :	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	5
60 :	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	7

TITEL : DIPRIVAN PILOTSTUDIE # LAB'S # PROBAND-NR. 4 /5 /6 #

	-10->0	->40	->80	->120	-10->0	->40	->80	->120	-10->0	->40	->80	->120
1 :		0	0	0		0	0	0		0	0	0
2 :		0	0	0		0	0	0		0	0	0
3 :		0	0	0		0	0	0		0	0	0
4 :		0	0	0		0	0	0		0	0	0
5 :		0	0	0		0	2	0		0	0	0
6 :		0	0	0		0	0	0		0	0	0
7 :		0	0	0		0	0	0		0	0	0
8 :		0	0	0		0	0	0		0	0	0
9 :		0	0	0		0	1	0		0	0	0
10 :		0	0	0		0	0	0		0	2	0
11 :		0	0	0		0	0	0		0	0	0
12 :		0	0	0		0	0	0		0	0	0
13 :		0	0	0		0	0	0		0	3	0
14 :		0	0	0		0	1	0		0	0	0
15 :		0	0	0		0	3	0		0	0	0
16 :		0	0	0		0	0	0		0	0	0
17 :		0	0	0		0	0	0		0	0	0
18 :		0	0	0		0	0	0		0	3	0
19 :		0	0	0		0	0	0		0	2	0
20 :		0	0	0		0	0	0		0	0	0
21 :		0	0	0		0	0	0		0	8	0
22 :		0	0	0		2	0	0		0	5	0
23 :		0	0	0		7	0	0		0	6	0
24 :		0	0	0		7	0	0		0	4	0
25 :		0	0	0		6	4	0		0	0	0
26 :		0	0	0		7	0	0		0	0	0
27 :		0	0	0		6	2	0		0	2	0
28 :		0	0	0		2	0	0		0	0	0
29 :		0	0	0		2	0	0		0	0	0
30 :		0	0	0		4	0	0		0	4	0
31 :		0	0	0		4	0	0		0	2	0
32 :		0	0	0		7	0	0		0	1	0
33 :		0	0	0		7	0	0		0	0	0
34 :		0	0	0		4	0	0		0	0	0
35 :		0	0	0		6	0	0		0	4	0
36 :		0	0	0		10	2	0		0	2	0
37 :		0	0	0		3	2	0		0	4	0
38 :		0	0	0		0	0	0		0	2	0
39 :		0	0	0		3	0	0		0	2	0
40 :		0	0	0		3	0	0		0	6	0
41 :		0	0	0		0	0	0		0	0	0
42 :		0	0	0		3	0	0		0	0	0
43 :		0	0	0		0	0	0		0	0	0
44 :		0	0	0		5	5	0		0	4	0
45 :		0	0	0		2	4	0		0	6	0
46 :	0	0	2	0	0	4	2	0	0	0	3	0
47 :	0	0	0	0	0	7	3	0	0	0	1	0
48 :	0	0	2	0	0	6	0	0	0	0	3	0
49 :	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
50 :	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
51 :	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0
52 :	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
53 :	2	0	0	0	0	0	0	0	5	0	2	0
54 :	0	0	0	0	0	0	2	0	5	0	0	0
55 :	0	0	0	0	0	0	0	0	4	2	0	0
56 :	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0
57 :	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
58 :	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
59 :	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
60 :	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

	P.1	P.2	P.3	P.4	P.5	P.6	ZEIT
1 :	116	120	110	99	135	127	-10
2 :	116	122	110	104	138	121	-5
3 :	113	114	115	102	134	102	0
4 :	113	111	96	107	169	120	2
5 :	115	101	144	120	165	0	4
6 :	110	96	128	100	192	128	6
7 :	113	92	108	97	178	110	8
8 :	115	96	107	96	175	122	10
9 :	107	97	96	92	132	127	15
10 :	129	106	105	101	142	154	20
11 :	112	91	99	90	133	159	25
12 :	110	96	101	96	144	126	30
13 :	89	98	102	102	111	118	35
14 :	106	106	103	98	115	130	40
15 :	105	105	99	96	113	128	45
16 :	102	98	99	93	114	125	50
17 :	112	105	92	91	110	128	55
18 :	114	130	112	92	126	122	60
19 :	112	130	102	97	115	124	65
20 :	118	126	104	96	122	122	70
21 :	117	125	103	115	126	123	75
22 :	116	120	108	102	121	130	80
23 :	115	114	103	113	0	0	85
24 :	121	130	108	108	0	0	90
25 :	113	122	110	119	0	0	95
26 :	106	123	105	115	0	0	100
27 :	107	109	110	111	0	0	105
28 :	126	125	114	110	0	0	110
29 :	0	118	105	115	0	0	115
30 :	0	129	109	119	0	0	120
31 :							
32 :							
33 :							
34 :	61	68	56	63	72	68	-10
35 :	61	65	56	58	77	69	-5
36 :	74	61	73	55	76	61	0
37 :	74	77	45	59	127	82	2
38 :	59	62	110	62	124	0	4
39 :	68	54	78	56	116	84	6
40 :	66	49	51	53	113	74	8
41 :	65	50	49	48	94	75	10
42 :	52	51	44	51	72	80	15
43 :	68	55	47	54	87	102	20
44 :	58	58	54	56	70	116	25
45 :	55	55	52	49	71	72	30
46 :	53	56	45	57	63	77	35
47 :	50	68	46	55	71	67	40
48 :	49	54	48	55	62	75	45
49 :	53	58	46	54	66	77	50
50 :	67	55	43	52	58	80	55
51 :	57	89	57	60	62	75	60
52 :	60	89	58	55	60	73	65
53 :	66	72	51	53	68	76	70
54 :	64	78	52	68	65	80	75
55 :	67	68	57	64	64	77	80
56 :	71	64	53	55	0	0	85
57 :	63	67	54	63	0	0	90
58 :	61	64	51	57	0	0	95
59 :	62	60	59	62	0	0	100
60 :	62	75	58	70	0	0	105
61 :	70	73	62	67	0	0	110
62 :	0	69	58	70	0	0	115
63 :	0	67	55	76	0	0	120

Blutdruck

systolisch

diastolisch

	P.1	P.2	P.3	P.4	P.5	P.6	ZEIT
1 :	78	82	80	76	92	87	-10
2 :	78	88	80	69	104	89	-5
3 :	88	81	85	68	95	77	0
4 :	88	93	70	0	137	89	2
5 :	79	75	126	78	131	0	4
6 :	82	70	95	76	146	96	6
7 :	73	68	74	72	145	92	8
8 :	84	72	69	64	121	88	10
9 :	76	73	65	67	89	93	15
10 :	92	81	68	70	106	120	20
11 :	82	0	75	72	88	136	25
12 :	80	73	78	72	87	93	30
13 :	71	74	72	70	86	92	35
14 :	76	82	72	65	89	98	40
15 :	75	69	73	70	81	89	45
16 :	78	75	73	67	83	92	50
17 :	83	72	63	66	80	94	55
18 :	75	99	82	69	86	89	60
19 :	80	99	78	71	83	91	65
20 :	78	93	72	60	83	97	70
21 :	79	91	73	86	87	91	75
22 :	76	92	81	74	82	92	80
23 :	83	89	67	84	0	0	85
24 :	77	96	76	81	0	0	90
25 :	75	85	73	85	0	0	95
26 :	75	83	76	74	0	0	100
27 :	75	91	85	84	0	0	105
28 :	87	98	89	84	0	0	110
29 :	0	93	80	81	0	0	115
30 :	0	92	79	83	0	0	120
31 :							
32 :							
33 :							
34 :	57	61	75	62	66	77	-10
35 :	57	59	75	61	82	75	-5
36 :	60	58	75	60	72	98	0
37 :	60	79	98	0	102	108	2
38 :	68	85	120	113	105	0	4
39 :	86	84	100	79	115	105	6
40 :	75	79	91	78	107	100	8
41 :	78	77	85	75	104	102	10
42 :	70	74	84	76	92	101	15
43 :	83	74	82	72	89	105	20
44 :	69	0	84	70	90	117	25
45 :	62	71	83	68	88	98	30
46 :	59	73	82	65	84	94	35
47 :	60	66	81	66	63	93	40
48 :	56	65	79	65	81	87	45
49 :	54	64	78	65	78	83	50
50 :	68	63	76	65	72	75	55
51 :	62	77	77	63	75	72	60
52 :	67	77	77	63	75	76	65
53 :	62	70	78	66	78	75	70
54 :	63	64	72	72	78	78	75
55 :	60	60	73	70	77	78	80
56 :	62	60	75	74	0	0	85
57 :	57	64	72	65	0	0	90
58 :	56	64	72	69	0	0	95
59 :	51	64	73	62	0	0	100
60 :	50	69	74	67	0	0	105
61 :	57	68	71	77	0	0	110
62 :	0	65	76	71	0	0	115
63 :	0	64	85	74	0	0	120

arterieller Mitteldruck

Herzfrequenz

Inhaltsverzeichnis der Blutwerte

Laborchemie I

Zeile	Inhalt
1 - 6	Hämoglobin
10 - 15	Hämatokrit
19 - 24	MCV
28 - 33	Erythrozyten
37 - 42	Leucozyten
46 - 51	Blutzucker
55 - 59	Gesamteiweiß
63 - 64	Kaliumkonzentration

Laborchemie II

Zeile	Inhalt
1 - 2	Natriumkonzentration
6 - 7	Harnstoff-N
11 - 12	Creatinin
16 - 17	GOT
21 - 22	GPT
26 - 27	GGT

bei Hauptstudie zusätzlich

31 - 32	Triglyceride
36 - 37	Cholesterin

TITEL : PILOTSTUDIE 9 LABORCHEMIE 1 9

	P.1	P.2	P.3	P.4	P.5	P.6	ZEIT
1 :	16	16.2	14.7	15.9	15.8	17.8	-1
2 :	14.6	15.6	13.9	16.8	14.6	17	0
3 :	14.6	14.7	13.9	14.9	15.2	17.3	20
4 :	14.2	14.5	13.3	14.7	14.5	16.9	60
5 :	14.5	15	13.8	15.4	14.3	19.1	120
6 :	15.5	15.6	13.6	15.7	15.3	17	1
7 :							
8 :							
9 :							
10 :	43.9	45.2	41	43.5	44.9	50.2	-1
11 :	43.4	44.3	39.5	47.2	41.3	48.1	0
12 :	43.9	41.8	39.1	41.3	43.8	49.7	20
13 :	42.7	40.7	37.4	40.6	41.4	47.9	60
14 :	43.1	42.7	39.4	42.4	40.9	48.1	120
15 :	41.4	43.6	40.5	44.3	43.8	48.5	1
16 :							
17 :							
18 :							
19 :	88	90	85	86	94	93	-1
20 :	86	91	85	85	94	94	0
21 :	87	91	84	86	94	93	20
22 :	87	91	85	85	95	94	60
23 :	87	91	85	86	95	94	120
24 :	87	91	85	87	94	93	1
25 :							
26 :							
27 :							
28 :	5.01	5.05	4.88	5.11	4.82	5.44	-1
29 :	5.05	4.88	4.65	5.56	4.41	5.16	0
30 :	5.1	4.62	4.7	4.81	4.65	5.35	20
31 :	4.93	4.5	4.44	4.79	4.4	5.12	60
32 :	4.99	4.7	4.65	4.99	4.32	5.13	120
33 :	4.78	4.84	4.81	5.1	4.68	5.26	1
34 :							
35 :							
36 :							
37 :	5.1	8.6	5.6	7.2	6.7	9.1	-1
38 :	3.8	6.9	3.8	7.4	6.7	8.4	0
39 :	3.9	7.1	3.6	8	7.3	9.6	20
40 :	4.4	6.3	3.8	6.2	7.4	8.9	60
41 :	5.4	7.7	4.2	8.8	7.2	9	120
42 :	5.2	6.1	6.7	7.2	16.2	8.1	1
43 :							
44 :							
45 :							
46 :	75	110	100	70	85	76	-1
47 :	90	94	96	83	96	94	0
48 :	120	140	130	125	130	150	20
49 :	140	138	158	150	158	174	60
50 :	125	85	128	97	160	210	120
51 :	67	76	92	85	70	84	1
52 :							
53 :							
54 :							
55 :	7.5	7.8	7.3	7.9	7.2	7.2	-1
56 :	6.6	6.9	6.6	6.7	6.6	6.6	0
57 :	6.5	6.5	6.5	6.3	7.1	6.6	20
58 :	6.5	6.3	6.1	6.2	6.5	6.3	60
59 :	0	7.8	6.9	6.6	7.6	6.5	1
60 :							
61 :							
62 :							
63 :	4.3	4.5	4.4	4.2	4.3	3.7	-1
64 :	4.4	4.6	4.4	4.4	4.3	3.8	1

TITEL : PILOTSTUDIE # LABORCHEMIE II #

	P.1	P.2	P.3	P.4	P.5	P.6	ZEIT
1 :	139	140	142	140	139	144	-1
2 :	140	140	146	142	142	142	1
3 :							
4 :							
5 :							
6 :	13	14	21	13	13	12	-1
7 :	11	18	19	19	16	17	1
8 :							
9 :							
10 :							
11 :	1	.9	1.3	1.3	1.2	1.2	-1
12 :	1.2	.9	1.2	1.1	1.4	1.4	1
13 :							
14 :							
15 :							
16 :	13	10	13	5	9	15	-1
17 :	13	6	24	11	8	14	1
18 :							
19 :							
20 :							
21 :	10	16	16	8	20	18	-1
22 :	11	11	20	10	22	19	1
23 :							
24 :							
25 :							
26 :	6	24	16	12	28	37	-1
27 :	12	21	18	12	29	34	1

Lebenslauf

Am 17. April 1958 wurde ich als erstes Kind des Beleuchtungsobermeisters Frithjof Elbertzhagen und seiner Ehefrau Charlotte, geb. Stephani in München geboren. Dort besuchte ich von 1964 bis 1968 die Volksschule und von 1968 bis 1977 das mathematisch-naturwissenschaftliche Asam-Gymnasium, wo ich im Juni 1977 das Abitur absolvierte. Im Wintersemester 1977/78 begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München das Studium der Medizin, das ich am 17.04.1984 mit dem 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung erfolgreich abschloß. Am 26. Mai 1984 ging ich die Ehe mit meiner Frau Maria, geb. Frieder ein. Seit 1. Oktober 1984 bin ich als Assistenzarzt in der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Bad Aibling tätig.